

BMJ Best Practice

Síndromes de sobreposição

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	19
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	25
Novidades	36
Acompanhamento	37
Recomendações	37
Complicações	38
Prognóstico	40
Referências	42
Aviso legal	45

Resumo

- ◇ Refere-se a um grupo de doenças que apresentam características clínicas e atendem aos critérios de classificação de mais de 1 doença reumática bem definida.
- ◇ O espectro das síndromes de sobreposição inclui a doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), a síndrome antissintetase e a síndrome de sobreposição de polimiosite/esclerodermia (PM/Scl).
- ◇ A DMTC é uma entidade clínica distinta caracterizada por aspectos sobrepostos de lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerodermia, miosite e artrite reumatoide no contexto de um alto título de autoanticorpos para a ribonucleoproteína U1.
- ◇ As síndromes antissintetases formam um grupo distinto caracterizado por anticorpos direcionados contra várias enzimas aminoacil-ácido ribonucleico de transferência (tRNA) sintetases com aspectos clínicos sobrepostos de miosite, artrite e doença pulmonar intersticial.
- ◇ A síndrome PM/Scl é caracterizada por aspectos sobrepostos de esclerodermia e polimiosite, anticorpos anti-PM/Scl, fenômeno de Raynaud (FR), inflamação do tendão e doença pulmonar intersticial.
- ◇ O tratamento das síndromes de sobreposição é definido pelas manifestações clínicas ativas e varia de terapia de suporte a esquemas imunossupressores citotóxicos.

Definição

As "síndromes de sobreposição" referem-se a um grupo de doenças que apresentam características clínicas e preenchem os critérios de classificação de mais de 1 doença reumática bem definida. Em geral, elas se apresentam de modo subagudo com manifestações clínicas que podem incluir diferentes sistemas de órgãos. O padrão de comprometimento dos órgãos reflete os aspectos característicos das doenças reumáticas bem definidas que ocorrem simultaneamente.

Epidemiologia

Não há estudos epidemiológicos rigorosos e faltam dados sobre a incidência e a prevalência das síndromes de sobreposição. No entanto, todas elas são condições raras. A prevalência estimada de doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) em uma série epidemiológica japonesa foi de 2.7 por 100,000.[1] Em um centro de encaminhamento terciário dos EUA, constatou-se que ela é menos comum que o lúpus eritematoso sistêmico (LES), tão comum quanto a esclerose sistêmica e mais comum que a polimiosite. Os pacientes com DMTC geralmente apresentam-se entre os 20 e 30 anos de idade, e (assim como o LES) a DMTC é muito mais comum em mulheres (proporção de mulheres para homens de 10:1).[2] Não se observou nenhum agrupamento familiar.

Os anticorpos antissintetase (que incluem anti-Jo-1 ou anti-ácido ribonucleico de transferência [tRNA]-histidil) são encontrados em 5% a 20% dos pacientes com polimiosite ou dermatomiosite.

Etiologia

As síndromes de sobreposição são doenças autoimunes de etiologia desconhecida, cujos fatores causais não são bem definidos. É possível que uma exposição ambiental ainda não identificada possa desencadear a doença em um hospedeiro geneticamente predisposto.

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) está associada aos antígenos HLA-DR4 e HLA-DR2. A prevalência de alguns subtipos de antígenos HLA é elevada em outras doenças autoimunes, inclusive no lúpus eritematoso sistêmico (LES) (HLA-DR2 e HLA-DR3) e na esclerodermia (HLA-DR2, DQA1*0501 e DQB1*0301).

Fisiopatologia

As alterações vasculares proliferativas disseminadas contribuem para várias manifestações clínicas da doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). Alterações vasculares obliterativas são comuns nos grandes e pequenos vasos; observa-se uma proliferação intimal com deposição de colágeno associada a hipertrofia medial em grandes artérias. Isso pode explicar os achados de fenômeno de Raynaud e hipertensão pulmonar nesses pacientes. Além disso, o comprometimento vascular pode levar a disfunção de órgãos ou hemorragia. Nos rins, observa-se glomerulonefrite membranosa e membranoproliferativa. As biópsias musculares demonstram infiltrados de linfócitos e deposição de imunoglobulina, contribuindo para a atrofia muscular comumente observada. O autoantígeno liberado das células necróticas ou apoptóticas é absorvido pelas células apresentadoras de antígenos, modificado e apresentado às células T autorreativas com uma ligação não covalente na fenda de ligação ao antígeno nas moléculas de antígeno leucocitário humano (HLA). Subsequentemente, isso poderá perpetuar a resposta autoimune através da produção de citocinas promotoras da expansão clonal de células T e B autorreativas, ambas aparentemente importantes para a

via final da doença. A DMTC é caracterizada por altos títulos de anticorpos contra uma ribonucleoproteína específica (anti-U1-RNP). As manifestações da doença podem ser mediadas por autoanticorpos, por células T efectoras ou por ambos.

Os imunocomplexos também podem estar envolvidos na mediação das manifestações da síndrome antissintetase, particularmente na doença pulmonar intersticial. A síndrome antissintetase é caracterizada por anticorpos específicos (anti-Jo-1 ou anti-ácido ribonucleico de transferência [tRNA]-histidil) contra enzimas envolvidas na replicação de vários vírus. É possível que, durante a replicação, o complexo vírus-enzima seja exposto ao sistema imunológico e torne-se imunogênico, resultando na produção de anticorpos anti-Jo-1 ou anti-tRNA-histidil.

Classificação

Classificação clínica

As síndromes de sobreposição apresentam características clínicas, perfis de autoanticorpos e imunogenética específicos.

- A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) é uma entidade clínica distinta caracterizada por aspectos sobrepostos de lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerodermia, miosite e artrite reumatoide no contexto de um alto título de autoanticorpos para um antígeno nuclear definido, conhecido como ribonucleoproteína U1 (U1 RNP, também conhecida como RNP ou nRNP). As características clínicas da DMTC são extremamente variáveis, envolvendo destacadamente artrite, fenômeno de Raynaud, alterações cutâneas esclerodermatosas e miosite. Doença grave do sistema nervoso central ou renal são manifestações raras.
- As síndromes antissintetases formam um grupo distinto caracterizado pela presença de anticorpos direcionados contra várias enzimas aminoacil-ácido ribonucleico de transferência (tRNA) sintetases (anti-Jo-1 ou anti-tRNA-histidil) com características clínicas sobrepostas de miosite, artrite e doença pulmonar intersticial.
- A síndrome de polimiosite/esclerodermia (PM/Scl) é caracterizada por aspectos sobrepostos de esclerodermia e polimiosite, por anticorpos anti-PM/Scl e pela presença do fenômeno de Raynaud (FR), inflamação de tendão e doença pulmonar intersticial. Pode ocorrer esclerodactilia, mas as alterações cutâneas esclerodermatosas tronculares características da esclerose sistêmica estão ausentes.

Prevenção secundária

Para a prevenção de úlceras digitais em pessoas com fenómeno de Raynaud secundário à esclerodermia, é importante abandonar o hábito de fumar e evitar lesões e outros fatores desencadeantes vasoespásticos (frio e estresse emocional).

Para os pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), deve-se evitar: alimentar-se dentro de algumas horas antes de deitar, repousar dentro de algumas horas após as refeições e usar roupas justas.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 35 anos apresenta uma história de 6 meses de dor e alterações na cor dos dedos frente à exposição ao frio. Ela descreve uma palidez inicial, seguida por descoloração escura que evolui para um eritema doloroso nos dedos. Isso ocorre associado ao inchaço nos dedos, além de artralguas nas pequenas articulações das mãos. Ela tem uma história de esofagite de refluxo e dispneia moderada ao esforço. O exame físico confirma o espessamento da pele e o edema nos dedos, com sinovite leve das articulações interfalangeanas, mas no restante é nada digno de nota. Os testes sorológicos revelam um teste positivo para o fator antinuclear (FAN) ao título de 1:2560, com positividade de alto título para o anticorpo antirribonucleoproteína U1.

Caso clínico #2

Um homem de 50 anos de idade sem história médica pregressa significativa apresenta uma história de 6 meses de artrite nas pequenas articulações das duas mãos. Ele observa rigidez matinal durante cerca de 1 hora. Isso ocorre associado a uma tosse não produtiva e um declínio progressivo da capacidade de subir os 2 lances de escada do seu apartamento devido à dispneia e dor nos músculos da coxa. O exame físico é notável pela presença de sinovite interfalangiana com uma erupção cutânea escamosa na superfície palmar das mãos e dos dedos, e fraqueza muscular proximal. Estertores crepitantes são auscultados nas duas bases pulmonares, mas o restante do exame cardiopulmonar é normal. Os exames laboratoriais revelam elevação da creatina quinase (CK), testes de fator reumatoide e fator antinuclear (FAN) negativos, mas um anticorpo anti-Jo-1 positivo, consistente com a síndrome antissintetase.

Outras apresentações

Como as manifestações clínicas das síndromes de sobreposição, inclusive a doença mista do tecido conjuntivo, podem afetar praticamente qualquer sistema de órgãos, os sintomas manifestos podem variar. Além das características evidentes comuns descritas, outras manifestações iniciais podem ser típicas de outras doenças do tecido conjuntivo bem definidas, como o eritema malar, as citopenias e a serosite também observadas em lúpus eritematoso sistêmico (LES), alterações esclerodérmicas cutâneas difusas típicas do espectro de doenças da esclerose sistêmica, e xerostomia e xeroftalmia observadas na síndrome de Sjögren.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

As síndromes de sobreposição formam um grupo diversificado de doenças que, em geral, se apresentam de modo subagudo com manifestações clínicas que podem incluir diferentes sistemas de órgãos. O padrão de comprometimento dos órgãos reflete os aspectos característicos das doenças reumáticas bem definidas que ocorrem simultaneamente.

História e exame físico

Em muitos pacientes, a manifestação de sintomas inespecíficos é comum muitos meses antes que o diagnóstico seja feito. Qualquer sistema de órgãos pode estar envolvido, e o padrão de comprometimento é definido pelas doenças reumáticas subjacentes ocorrendo simultaneamente. Nenhum sintoma da anamnese define qualquer uma das síndromes de sobreposição; deve haver suspeita do diagnóstico quando os pacientes apresentarem um conjunto de achados afetando vários sistemas de órgãos com características simultâneas de mais de uma doença reumática. Na maioria das síndromes de sobreposição, com exceção da doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), a presença de poucas evidências limita a possibilidade de uma abordagem diagnóstica baseada em evidências, que são melhor consideradas no contexto de características clínicas específicas, perfis de autoanticorpos e imunogenética.

- **DMTC:** O padrão característico de apresentação é relativamente bem definido pelos critérios de diagnóstico e inclui aspectos sobrepostos de lúpus eritematoso sistêmico (LES), de esclerodermia, miosite e artrite reumatoide em um contexto de altos títulos de autoanticorpos para um antígeno nuclear definido, conhecido como ribonucleoproteína U1 (U1 RNP, também conhecida como RNP ou nRNP). As características clínicas são extremamente variáveis, envolvendo predominantemente artrite, fenômeno de Raynaud (FR), alterações cutâneas esclerodermatosas e miosite. Aproximadamente 90% dos pacientes com DMTC apresentam-se com o FR. Doenças graves do sistema renal e do sistema nervoso central (SNC) são manifestações raras.
- **Síndrome antissintetase:** As síndromes antissintetase formam um grupo distinto caracterizado pela presença de anticorpos direcionados contra várias enzimas aminoacil-ácido ribonucleico de transferência (tRNA) sintetases, com anti-Jo-1 sendo a mais comum; observam-se características clínicas sobrepostas de miosite, artrite e doença pulmonar intersticial.
- **Síndrome de polimiosite/esclerodermia (PM/Scl):** Esta síndrome é caracterizada por aspectos sobrepostos de esclerodermia e polimiosite, por anticorpos anti-PM/Scl e pela presença do fenômeno de Raynaud (FR), inflamação de tendão e doença pulmonar intersticial. Pode ocorrer esclerodactilia, mas as alterações cutâneas esclerodermatosas tronculares características da esclerose sistêmica estão ausentes.

O exame físico deve visar a identificação de padrões de comprometimento de sistemas de órgãos, com atenção especial para a detecção de achados clássicos de doenças reumáticas bem definidas, como esclerodactilia, sinovite, miopatia e erupções cutâneas típicas de LES. Muitos pacientes apresentam-se com linfadenopatia.

- **Manifestações musculoesqueléticas:** Sintomas nas articulações estão presentes em quase todos os pacientes com DMTC e são sintomas manifestos comuns. Artrite franca desenvolve-se em 50% a 60% dos pacientes durante o acompanhamento. O padrão mais comum de comprometimento é a poliartrite de pequenas articulações, mas as deformidades são incomuns. Na DMTC, mãos edemaciadas são muito comuns à apresentação, podendo haver evolução do edema para a mão inteira. Esclerodactilia também é comum, mas tende a ocorrer como uma manifestação tardia da doença. Mialgias ocorrem em 25% a 50% dos pacientes com DMTC, mas a miosite é menos comum, geralmente sem fraqueza evidente no exame físico. Entretanto, a miosite é um componente chave em pacientes com a síndrome antissintetase. Nesse caso, os pacientes podem apresentar fraqueza (geralmente nos músculos proximais).
- **Manifestações pulmonares:** a avaliação para doença pulmonar é importante, pois ela é a maior causa de morte em pacientes com DMTC. O comprometimento pulmonar na DMTC ocorre em 43% dos pacientes à apresentação e acaba afetando até 66% dos pacientes. Pode-se observar

hipertensão pulmonar (em 20% a 25% dos pacientes) e doença pulmonar intersticial (em 50% dos pacientes). Entre os pacientes com a síndrome antissintetase, a doença pulmonar intersticial é ainda mais comum, ocorrendo em 40% a 100% dos pacientes. O exame físico pode revelar sinais de pressões elevadas das cavidades cardíacas direitas e estertores bibasilares. Raramente ocorre derrame pleural.

- Manifestações neurológicas: deve-se realizar um exame neurológico completo. Pode-se observar uma polineuropatia predominantemente sensorial que deve ser melhor avaliada com estudos de condução nervosa e eletromiografia (EMG). Muito raramente, a neuralgia do trigêmeo pode ser a característica manifesta da DMTC, apresentando-se com dor neuropática ou anestesia ao longo da distribuição de 1 ou mais ramos do nervo trigêmeo. Doenças neuropsiquiátricas, incluindo-se psicose e convulsões, são manifestações raras da DMTC. Raramente na DMTC, cefaleia (decorrente de meningite asséptica) pode ser uma queixa à apresentação.
- Manifestações cutâneas: lesões cutâneas podem ser evidentes em 50% a 60% dos pacientes. Aproximadamente 90% dos pacientes com DMTC apresentam-se com o FR. Anormalidades à capilaroscopia periungueal (observação do padrão dos vasos sanguíneos sob baixa magnificação) demonstraram ter valor preditivo para uma doença reumática subjacente. Presença de capilares gigantes e desorganização da arquitetura normal com perda dos vasos são padrões que podem sugerir esclerose sistêmica ou polimiosite subjacente.[3] [4] Na DMTC, eritemas malares e lesões discoides semelhantes às típicas do LES podem ser ocasionalmente observados. Pode-se observaracroesclerose com telangiectasias e ocasionalmente calcinose, mas alterações cutâneas esclerodermatosas tronculares são muito raras. Alterações cutâneas típicas de dermatomiosite, inclusive pápulas de Gottron e um rash heliotrópico, podem ocorrer na DMTC, mas nódulos de artrite reumatoide são raramente observados. Alopecia pode também ser observada na DMTC.
- Manifestações gastrointestinais: a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é comum na DMTC. Os pacientes com DMTC podem apresentar sintomas de alteração da motilidade esofágica, com sintomas de refluxo, disfagia ou regurgitação.

Investigações laboratoriais iniciais

Nenhum exame de sangue isoladamente ou em combinação com outros exames é diagnóstico. Os exames de sangue iniciais incluem os seguintes testes.

- Achados inespecíficos, como anemia, leucopenia e hipergamaglobulinemia podem ser observados através de hemograma completo, dosagens de ureia e creatinina sérica, e marcadores inflamatórios como a velocidade de hemossedimentação (VHS) ou a proteína C-reativa. Os marcadores inflamatórios (VHS ou proteína C-reativa) podem ou não estar elevados.
- Para a maioria dos pacientes, a dosagem de fatores antinucleares (FANs) é um exame inicial apropriado quando a avaliação clínica revela sintomas ou sinais sugestivos de uma doença reumática subjacente. Títulos de FANs são observados em quase todos os pacientes com DMTC, mas também estão presentes em outras condições como o LES e a esclerodermia, e não são diagnósticos para uma síndrome de sobreposição.
- Os níveis do fator reumatoide e de anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) devem ser medidos. Ambos são marcadores de artrite reumatoide e podem estar elevados em pacientes com a síndrome de sobreposição.
- As enzimas musculares podem estar elevadas em pacientes nos quais a DMTC, a síndrome antissintetase ou a polimiosite seja uma das doenças reumáticas. O indicador enzimático mais sensível é a creatina quinase (CK).
- Proteinúria significativa ou hematúria na urinalise é sinal de comprometimento renal.

- Altos títulos de anticorpos anti-U1-RNP é um requisito para o diagnóstico de DMTC. A ausência de anticorpos anti-U1-RNP indica uma síndrome de sobreposição alternativa ou uma doença autoimune distinta.
- Anticorpos para várias enzimas aminoacil-tRNA sintetases são característicos da síndrome antissintetase, sendo os anticorpos anti-Jo-1 ou anti-tRNA-histidil sintetase os mais comuns.

Sorologia adicional de autoanticorpos

Quando há suspeita clínica de uma síndrome de sobreposição autoimune, com ou sem o achado inicial de um FAN positivo, deve-se considerar exames adicionais para avaliar a presença de marcadores sorológicos mais específicos para as doenças reumáticas. Na ausência de anticorpos anti-U1-RNP, os exames sorológicos fornecem evidências adicionais para uma variante subjacente da síndrome da sobreposição ou um processo autoimune alternativo.

- Os anticorpos contra o ácido desoxirribonucleico de dupla fita (dsDNA) ou contra o antígeno de Smith podem sugerir LES; na DMTC, o antígeno de Smith é negativo, embora um subconjunto de pacientes com a doença possa ser positivo para anti-dsDNA.
- Anticorpos anti-ScL 70, anticentrômero e anti-RNA (ácido ribonucleico) polimerase III, anti-Ku ou anti-PM/Scl sugerem a síndrome de sobreposição esclerodermia.
- Os anticorpos anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B) são avaliados para a síndrome de Sjögren coexistente.
- Anticorpos anti-Jo-1 são investigados em pacientes com miosite.

O achado desses autoanticorpos é altamente sugestivo de suas doenças associadas, e as investigações adicionais devem, então, seguir os protocolos para essas condições.

Na ausência de um achado sorológico específico, alguns pacientes que não atendem aos critérios de uma doença bem definida devem permanecer classificados como tendo doença do tecido conjuntivo indiferenciada (DTCI). O diagnóstico só pode ser esclarecido ao longo de um acompanhamento para o desenvolvimento de achados clínicos ou sorológicos adicionais. Um estudo estimou que, dos pacientes inicialmente classificados como tendo DTCI, 64% mantiveram o diagnóstico em 1 ano e 47% em 5 anos de acompanhamento.^[5] Outro estudo entre pacientes húngaros sugeriu que um terço dos pacientes com DTCI evoluiu para outro diagnóstico reumático, e que essa evolução ocorreu com maior probabilidade nos primeiros 2 anos de acompanhamento.^[6]

Investigações adicionais

São necessárias investigações adicionais para definir o padrão e a gravidade do comprometimento dos órgãos.

- Queixas de dispneia, tosse seca ou tolerância reduzida ao exercício devem desencadear uma avaliação do comprometimento pulmonar ou cardíaco por radiografia torácica, eletrocardiograma (ECG) e ecocardiografia. Testes de função pulmonar (TFPs) completos com espirometria, volumes pulmonares e capacidade de difusão, além de radiografia torácica, são também realizados. Uma tomografia computadorizada (TC) de alta resolução dos pulmões é mais sensível que a radiografia torácica para a doença pulmonar intersticial inicial e deve ser considerada em pessoas com TFPs anormais indicando doença pulmonar restritiva. A TC de alta resolução também poderá ser realizada se houver redução do volume pulmonar ou do estado funcional. Se os achados da ecocardiografia sugerirem hipertensão pulmonar (por exemplo, pressão sistólica no ventrículo

direito elevada), o encaminhamento para o cateterismo cardíaco direito e uma avaliação completa deverão ser considerados.

- Uma esofagografia baritada pode ser útil para investigar características consistentes com DRGE, inclusive a alteração de motilidade e o refluxo. Ele também é indicado quando os sintomas de pirose pioram, ou não melhoram, com o tratamento adequado. Sintomas e sinais de disfagia podem exigir investigação com endoscopia digestiva alta.
- Pacientes com polineuropatia devem ser melhor avaliados através de estudos da condução nervosa e EMG.
- Em pacientes com sintomas de artralgia ou artrite, a radiografia simples das articulações afetadas pode mostrar evidências de inflamação, artrite não erosiva ou erosões ósseas.
- A biópsia tecidual em geral não é realizada como parte da avaliação diagnóstica. Ocasionalmente, a suspeita clínica de comprometimento de um órgão em particular pode incentivar exames teciduais, como uma biópsia muscular para confirmar a natureza autoimune da miosite, uma biópsia pulmonar para caracterizar melhor os infiltrados pulmonares ou uma biópsia renal para avaliar a presença de doença glomerular mediada imunologicamente.

Fatores de risco

Fortes

sexo feminino

- A doença mista do tecido conjuntivo é bem mais comum em mulheres (razão de mulheres/homens de 10:1).^[2] Nas outras síndromes de sobreposição, a distribuição por sexo é menos definida.

idade de 20 a 40 anos

- Embora as síndromes de sobreposição possam ocorrer em qualquer idade, geralmente os pacientes apresentam-se entre 20 e 40 anos de idade.

Fracos

presença de genótipos específicos do antígeno leucocitário humano (HLA)

- Os genótipos HLA-DR4 e HLA-DR2 estão associados à doença mista do tecido conjuntivo.
- A prevalência de alguns subtipos de HLA é elevada em outras doenças autoimunes, inclusive no lúpus eritematoso sistêmico (LES; HLA-DR2 e HLA-DR3) e na esclerodermia (HLA-DR2, DQA1*0501 e DQB1*0301).

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem sexo feminino (proporção de mulheres para homens de cerca de 10:1) e idade entre 20 e 40 anos.

palidez/dor nos dedos (comum)

- Aproximadamente 90% dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo têm o fenômeno de Raynaud (FR) à apresentação.

- O FR também pode ser uma condição isolada, mas anormalidades à capilaroscopia periungueal sugerem um possível desenvolvimento de doença reumática subjacente. Nas síndromes de sobreposição, apenas raramente o FR é complicado por achados de isquemia digital ou infartos.

artrite/artralgia (comum)

- Sintomas nas articulações estão presentes em quase todos os pacientes com doença mista do tecido conjuntivo, sendo sintomas manifestos comuns. Artrite franca desenvolve-se em 50% a 60% dos pacientes durante o acompanhamento. O padrão mais comum de comprometimento é a poliartrite de pequenas articulações, mas as deformidades são incomuns.

mãos edemaciadas (comum)

- Muito comuns à apresentação em doença mista do tecido conjuntivo e podem evoluir para um edema da mão inteira.

esclerodactilia (comum)

- Comum na doença mista do tecido conjuntivo, mas tende a ocorrer como uma manifestação tardia da doença.

alterações vasculares na dobra ungueal (comum)

- Em pacientes apresentando o fenômeno de Raynaud, uma capilaroscopia periungueal (padrão vascular visualizado sob baixa amplificação no leito ungueal) anormal tem valor preditivo para uma doença reumática subjacente.
- Padrões de capilares gigantes e desorganização da arquitetura normal com perda dos vasos podem sugerir doença mista do tecido conjuntivo, esclerose sistêmica ou polimiosite subjacentes.[\[3\]](#) [\[4\]](#)

dispneia ou tosse (comum)

- O comprometimento pulmonar na doença mista do tecido conjuntivo ocorre em 43% dos pacientes à apresentação e acaba afetando até 66% dos pacientes. Pode-se observar doença pulmonar intersticial e hipertensão pulmonar.
- Entre os pacientes com a síndrome antissintetase, a doença pulmonar intersticial é ainda mais comum, ocorrendo em 40% a 100% dos pacientes.
- O exame físico pode revelar sinais de pressões elevadas das cavidades cardíacas direitas e estertores bibasilares. Raramente ocorre derrame pleural.

doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e pirose (comum)

- À apresentação, 47% dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo já apresentam sintomas de alteração da motilidade esofágica, com sintomas de refluxo, disfagia ou regurgitação. Observada finalmente em 65% dos pacientes durante o acompanhamento. Mais raramente, os pacientes desenvolvem sintomas decorrentes de pancreatite, isquemia mesentérica ou má absorção.

mialgias ou miosite (incomum)

- Mialgias ocorrem em 25% a 50% dos pacientes de doença mista do tecido conjuntivo, mas miosite é menos comum, geralmente sem fraqueza evidente no exame físico.
- A miosite é um componente chave da síndrome antissintetase.

Outros fatores de diagnóstico

hematúria (comum)

- Comprometimento renal em 25% dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo (DMTC); rara em outras síndromes de sobreposição. Na DMTC, a causa mais comum é a glomerulonefrite proliferativa focal. Glomerulonefrite membranosa com síndrome nefrótica ocorre raramente. A biópsia renal é indicada em pacientes com anormalidades significativas na urinálise e em alguns casos de declínio da função renal.

linfadenopatia (comum)

- Ocorrência relatada em 25% a 50% dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo, muitas vezes como um sinal manifesto que melhora ao longo do tempo.

alopécia (comum)

- Foi relatada em 40% dos pacientes de doença mista do tecido conjuntivo.

rashes cutâneos (incomum)

- Vários tipos diferentes podem ocorrer em 50% a 60% dos pacientes; na DMTC, ocasionalmente é possível observar eritemas malares e lesões discóides semelhantes às típicas do lúpus eritematoso sistêmico (LES).
- Pode-se observar acroesclerose com telangiectasias e ocasionalmente calcinose, mas alterações cutâneas esclerodermatosas tronculares são muito raras.
- Alterações cutâneas típicas de dermatomiosite, inclusive pápulas de Gottron e um rash heliotrópico, podem ocorrer na DMTC, mas nódulos de artrite reumatoide são raramente observados.

fraqueza muscular proximal (incomum)

- Os pacientes podem desenvolver miosite inflamatória. Os pacientes com esses sintomas, ou os que apresentam envolvimento muscular suspeito, requerem enzimas musculares séricas, possivelmente seguidas por eletromiografia (EMG)/estudo de condução nervosa e biópsia muscular.

neuralgia do trigêmeo (incomum)

- Muito raramente, pode ser a característica manifesta da doença mista do tecido conjuntivo, apresentando-se com dor neuropática ou anestesia ao longo da distribuição de 1 ou mais ramos do nervo trigêmeo.

cefaleias (incomum)

- Podem ser observadas em decorrência da meningite asséptica na doença mista do tecido conjuntivo.

doença neuropsiquiátrica inclusive psicose e convulsões (incomum)

- Raras manifestações da doença mista do tecido conjuntivo.

neuropatia periférica (incomum)

- Pode-se observar uma polineuropatia predominantemente sensorial que deve ser melhor avaliada com estudos de condução nervosa e EMG.

febre (incomum)

- Febre baixa em decorrência da doença mista do tecido conjuntivo é incomum. Por isso, uma busca cuidadosa por infecções é obrigatória.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Leucopenia, trombocitopenia e anemia de doença crônica observadas em 50% a 75% dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). Não específico para DMTC; pode-se observar em outras doenças autoimunes, inclusive lúpus eritematoso sistêmico (LES), além de doenças não reumáticas. 	variável; pode revelar anemia e leucopenia
Velocidade de hemossedimentação (VHS) <ul style="list-style-type: none"> Marcador inespecífico; pode estar elevada devido a uma fase aguda de resposta decorrente de qualquer causa. 	elevadas (inespecíficas)
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> Marcador inespecífico; pode estar elevada devido a uma fase aguda de resposta decorrente de qualquer causa. 	elevadas (inespecíficas)
ureia e creatinina séricas <ul style="list-style-type: none"> Insuficiência renal é uma manifestação relativamente incomum da doença mista do tecido conjuntivo, mas pode ocorrer glomerulonefrite, causando disfunção renal. Raramente observada em outras síndromes de sobreposição. 	normal ou elevado
fator reumatoide <ul style="list-style-type: none"> Se presente, pode indicar uma artrite reumatoide mais clássica. 	pode ser positiva
fator antinuclear (FAN) <ul style="list-style-type: none"> Exame inicial apropriado quando a avaliação clínica revela sintomas ou sinais sugestivos de uma doença reumática subjacente. Os títulos de FANs são observados em quase todos os pacientes com doença mista do tecido conjuntivo, mas também estão presentes em outras condições como LES e esclerodermia, e não são diagnósticos para uma síndrome de sobreposição. 	positiva
anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) <ul style="list-style-type: none"> Pode ajudar no diagnóstico de artrite reumatoide precoce, embora possa ser elevado nas síndromes de sobreposição. 	pode ser positiva
urinálise <ul style="list-style-type: none"> Comprometimento renal em 25% dos pacientes com DMTC; raramente em outras síndromes de sobreposição. Na DMTC, a causa mais comum é a glomerulonefrite proliferativa focal. Glomerulonefrite membranosa com síndrome nefrótica ocorre raramente. A biópsia renal é indicada em pacientes com anormalidades significativas na urinálise e em alguns casos de declínio da função renal. 	variável; pode revelar proteinúria, hematúria e cilindros eritrocitários ocasionais
ribonucleoproteína U1 (U1-RNP) <ul style="list-style-type: none"> Essencial para o diagnóstico de DMTC. A U1-RNP geralmente está presente em níveis positivos ou em altos títulos em pacientes com DMTC clássica, mas pode ser limítrofe ou negativa em pacientes com doença do tecido conjuntivo indiferenciada (DTCI). 	pode ser positiva

Exame	Resultado
anti-Jo-1 <ul style="list-style-type: none"> O anticorpo anti-Jo-1 é negativo em pacientes com DMTC. Quando presente, é altamente específico para a síndrome antissintetase. No entanto, nem todos os pacientes com miosite e comprometimento pulmonar são positivos para o anti-Jo-1. 	pode ser positiva

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
creatina quinase (CK) <ul style="list-style-type: none"> Indica miosite subjacente como parte da síndrome de sobreposição. 	variável; pode estar elevada
anti-DNA de fita dupla <ul style="list-style-type: none"> Se positivo, deve sugerir um diagnóstico alternativo de LES, e não de DMTC. Um subconjunto de pacientes com DMTC pode ser positivo para anti-DNA de fita dupla. 	geralmente negativos
antígeno de Smith <ul style="list-style-type: none"> Se positivo, deve sugerir um diagnóstico alternativo de LES, e não de doença mista do tecido conjuntivo. 	negativo
anti-SS-A e anti-SS-B <ul style="list-style-type: none"> Se positivos, devem sugerir um diagnóstico alternativo de síndrome de Sjögren primária, e não de DMTC. Um subconjunto de pacientes com DMTC pode ser positivo para anti-SS-A e anti-SS-B e ter síndrome de Sjögren secundária. 	variável; geralmente negativa
testes de função pulmonar (TFPs) com espirometria, volumes pulmonares e medição da capacidade de difusão <ul style="list-style-type: none"> Importante avaliar para a doença pulmonar restritiva e hipertensão pulmonar. Devem ser feitos no início seguidos por monitoramento anual. Se os sintomas estiverem progredindo, devem ser realizados com mais frequência. A TC de alta resolução do tórax deve ser realizada para o declínio dos volumes pulmonares ou status funcional. Se os resultados forem anormais, deve-se fazer o encaminhamento para um pneumologista e/ou reumatologista. 	doença pulmonar intersticial: uma diminuição na capacidade vital forçada (CVF) e capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDCO) associada a um padrão restritivo geral; hipertensão pulmonar: uma queda desproporcional da CDCO comparada à CVF
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Importante avaliar a doença pulmonar intersticial. Deve ser feita no início se os testes de função pulmonar (TFPs) forem anormais e repetida se os TFPs mostrarem alguma alteração. Uma TC de alta resolução dos pulmões é mais sensível que a radiografia torácica para a doença pulmonar intersticial precoce e deve ser realizada se os TFPs forem anormais ou se deteriorarem. 	normal; evidência de doença pulmonar intersticial demonstrada por infiltrados intersticiais bibasilares; possivelmente cardiomegalia ou sinais de insuficiência cardíaca direita

Exame	Resultado
TC de alta resolução do tórax <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerada nos pacientes com TFPs anormais e indicativos de doença pulmonar restritiva. Também pode ser realizada se houver redução nos volumes pulmonares ou no estado funcional. É um exame mais sensível que a radiografia para o diagnóstico de doença pulmonar intersticial precoce torácica, embora a radiografia torácica frequentemente seja um teste inicial no diagnóstico. 	normal ou evidência de doença pulmonar intersticial demonstrada por opacidades em vidro fosco (possível alveolite), interstício espessado (fibrose intersticial); também bronquiectasia de tração e faveolamento
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizada no início e anualmente. Se os sintomas estiverem progredindo, devem ser realizados com mais frequência. A ecocardiografia pode estimar o PSVD com base no jato de regurgitação tricúspide/pulmonar. Os derrames pleurais geralmente são pequenos sem comprometimento hemodinâmico, mas são marcadores de um prognóstico desfavorável. Deve-se fazer o encaminhamento para um cateterismo cardíaco direito e uma avaliação completa quando a PSVD é elevada, porque os achados da ecocardiografia podem não indicar uma pressão arterial pulmonar verdadeira. 	hipertensão pulmonar: um aumento na pressão sistólica no ventrículo direito (PSVD); podem estar presentes derrame pericárdico, disfunção diastólica do ventrículo direito ou do ventrículo esquerdo
cateterismo cardíaco direito <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico definitivo para a medida hemodinâmica pulmonar e necessário para confirmar a presença de hipertensão pulmonar, estabelecer o diagnóstico específico e determinar a gravidade da hipertensão pulmonar. 	pressão arterial pulmonar normal ou média ≥ 25 mmHg em repouso ou ≥ 30 mmHg com exercício, com pressão propulsora capilar pulmonar ≤ 15 mmHg e resistência vascular pulmonar ≥ 3 unidades de Woods
esofagografia baritada <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil para investigar características consistentes com esclerodermia, incluindo a alteração de motilidade e o refluxo. Também deve ser feito se os sintomas de pirose piorarem ou não melhorarem com o tratamento adequado. 	peristaltismo esofágico reduzido e gastroparesia; tônus muscular reduzido na porção inferior do esôfago, com refluxo de bário; estenoses
endoscopia digestiva alta \pm biópsia <ul style="list-style-type: none"> Indicada com disfagia inicial, para avaliar a estenose. Precisa ser realizada com cuidado por causa da possibilidade de estenose esofágica. 	inflamação esofágica, ulceração, estenoses, metaplasia de Barrett, adenocarcinoma podem estar presentes
radiografia simples da(s) articulação(ões) afetada(s) <ul style="list-style-type: none"> Considerada em pacientes com sintomas de artralgia ou artrite. 	normal ou pode revelar inflamação, artrite não erosiva; erosões ósseas

Exame	Resultado
eletromiografia (EMG) <ul style="list-style-type: none"> Indicados se a fraqueza estiver presente no contexto de enzimas musculares elevadas e se o diagnóstico de miosite inflamatória estiver em questão. A identificação de miosite inflamatória é importante, já que exige tratamento com imunossupressão. 	miosite inflamatória: anormal com características inflamatórias
estudos da condução nervosa <ul style="list-style-type: none"> Indicados se a fraqueza estiver presente no contexto de enzimas musculares elevadas e se o diagnóstico de miosite inflamatória estiver em questão. 	padrão miopático
biópsia muscular <ul style="list-style-type: none"> Considerada se houver suspeita de miosite inflamatória. 	miosite inflamatória: anormal com características inflamatórias
biópsia pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Considerada em caso de suspeita de doença pulmonar intersticial. 	inflamação intersticial e fibrose
biópsia renal <ul style="list-style-type: none"> Considerada em caso de suspeita de doença glomerular mediada imunologicamente. 	depósitos imunes, hiperplasia celular mesangial; glomerulonefrite focal, segmentar ou global

Novos exames

Exame	Resultado
anticorpos anti-Ku <ul style="list-style-type: none"> Se positivo, pode sugerir síndrome de sobreposição polimiosite/esclerodermia (PM/Scl). 	variável; geralmente negativo em doença mista do tecido conjuntivo
anticorpos antipolimiosite/esclerodermia <ul style="list-style-type: none"> Se positivo, pode sugerir síndrome de sobreposição polimiosite/esclerodermia. 	variável; geralmente negativo em doença mista do tecido conjuntivo

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)	<ul style="list-style-type: none"> Não há sintomas ou sinais de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> Negativo para antirribonucleoproteína U1 (anti-U1-RNP). Altos títulos de anticorpos para o antígeno de Smith ou para o ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla na ausência de anti-U1-RNP sugerem o LES como diagnóstico subjacente, enquanto que altos títulos de anticorpos anti-U1-RNP sugerem doença mista do tecido conjuntivo (DMTC).
Polimiosite	<ul style="list-style-type: none"> Fraqueza muscular mais pronunciada que o padrão observado na DMTC; fenômeno de Raynaud incomum. 	<ul style="list-style-type: none"> Negativo para anticorpos anti-U1-RNP. Altos títulos de anticorpos contra o antígeno Mi-2 ou a partícula de reconhecimento de sinais sugerem dermatomiosite ou polimiosite, e não síndrome de sobreposição. Altos títulos de anticorpos contra U1-RNP sugerem DMTC; anticorpos contra as enzimas aminoacil-ácido ribonucleico de transferência (tRNA) sintetases sugerem a síndrome antissintetase.
Esclerodermia	<ul style="list-style-type: none"> Isquemia digital e infartos mais comuns que na DMTC; diferentemente da DMTC, alterações cutâneas esclerodermatosas tronculares podem ser também observadas. 	<ul style="list-style-type: none"> Negativo para anticorpos anti-U1-RNP. Títulos de anticorpos contra o anticorpo anticentrômero sugerem doença do espectro de esclerodermia, e não DMTC. Anticorpos anti-Ku e polimiosite/esclerodermia sinalizam uma sobreposição esclerodermia.
Fenômeno de Raynaud idiopático	<ul style="list-style-type: none"> Capilaroscopia periungueal normal, infarto e necrose digital não observados; ao invés disso, anormalidades sugerem doença do tecido conjuntivo subjacente. 	<ul style="list-style-type: none"> Negativo para anticorpos anti-U1-RNP.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Vasculite	<ul style="list-style-type: none"> Púrpura palpável ou livedo reticular sugere vasculite dos vasos pequenos e médios que raramente é observada na DMTC. 	<ul style="list-style-type: none"> Negativo para anticorpos anti-U1-RNP. Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos podem ser observados nas vasculites primárias de pequenos vasos.

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico de Alarcon-Segovia e Villareal[7]

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) é definida por:

- Critérios sorológicos: título de anticorpos antirribonucleoproteína U1 (anti-U1-RNP), à hemaglutinação passiva, maior que ou igual a 1:1600 e
- Critérios clínicos: 3 dos seguintes achados clínicos, pelo menos 1 dos quais deve ser sinovite ou miosite:
 - Edema de mãos
 - Sinovite
 - Miosite
 - Fenômeno de Raynaud
 - Acroesclerose.

Critérios de diagnóstico de Kasukawa et al[8]

O diagnóstico definitivo de DMTC requer:

- Um ou 2 sintomas comuns: fenômeno de Raynaud e/ou dedos das mãos edemaciados
- Anticorpo anti-U1-RNP positivo
- Um ou mais achados em pelo menos 2 das seguintes categorias de doença:
 - Achados semelhantes ao lúpus eritematoso sistêmico (LES): poliartrite, linfadenopatia, eritema facial, pericardite ou pleurite, leucopenia ou trombocitopenia
 - Achados semelhantes à esclerose sistêmica: esclerodactilia, fibrose pulmonar (alterações pulmonares restritivas ou capacidade de difusão do monóxido de carbono reduzida), hipomotilidade ou dilatação do esôfago
 - Achados semelhantes à polimiosite: fraqueza muscular, creatina quinase (CK) elevada, padrão miogênico na eletromiografia (EMG).

Abordagem passo a passo do tratamento

Há escassez de dados de ensaios controlados para dar suporte às estratégias de manejo especificamente em pacientes com doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), ou qualquer das síndromes de sobreposição, nos quais as características clínicas e a necessidade de tratamento são altamente variáveis. Por isso, o tratamento desses pacientes é extremamente individualizado, adaptado aos sistemas de órgãos comprometidos e à gravidade do comprometimento. As estratégias de tratamento e a evidência para dar suporte a tratamentos específicos baseiam-se em terapias padrão comprovadamente eficazes em outras doenças reumáticas bem definidas. O principal objetivo da terapia é o controle dos sintomas e, se possível, a interrupção da patogênese autoimune subjacente.

Manejo geral

É essencial que todos os pacientes sejam encaminhados para um reumatologista com experiência no manejo dessas doenças. Todo paciente com evidência de doença pulmonar deve ser encaminhado a um especialista para avaliar a doença pulmonar progressiva.

Para muitos pacientes com síndromes de sobreposição, obtém-se benefício sintomático do uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticosteroides. Os efeitos colaterais da corticoterapia em longo prazo são bem documentados e os pacientes devem ser aconselhados em relação ao risco de hipertensão, hiperglicemia e possíveis alterações cutâneas. Recomenda-se cautela em relação ao uso de corticosteroides em pacientes com sintomas no trato gastrointestinal superior, especialmente se estiverem também sob tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). A menor dose possível para controlar os sintomas deve ser usada pelo menor tempo possível.

A todos os pacientes, deve-se recomendar modificações gerais do estilo de vida. Isso deve incluir:

- Esclarecimento para encorajar o paciente a assumir a responsabilidade em relação ao controle da doença
- Manutenção de um peso corporal ideal para sua altura
- Redução do consumo de sal na presença de hipertensão devido à doença renal
- Exercícios físicos para manter o condicionamento cardiovascular ideal em pacientes com a doença estável
- O abandono do hábito de fumar para pacientes que fumam.

Artralgias e artrite

As artralgias típicas das pequenas articulações da DMTC e outras síndromes de sobreposição são tratadas com o uso de AINEs, por exemplo, naproxeno, nas menores doses eficazes, com atenção para o monitoramento e a prevenção de toxicidades cardiovasculares e gastrointestinais. Se AINEs forem inadequados ou ineficazes, considere o uso de medicamentos antimaláricos, particularmente a hidroxiquina, que demonstrou ser eficaz no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e pode ser usada na doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). Nesse caso, deve-se realizar um rastreamento oftalmológico regular para retinopatia a cada 6 a 12 meses.

Em pacientes que desenvolvem sinovite franca, ciclos curtos de corticosteroides em baixas doses são úteis. O uso adicional de metotrexato é útil quando a artrite é resistente a corticosteroides, a sinovite não é adequadamente controlada em baixas doses de corticosteroides ou o paciente tem doença deformante ou erosiva. Ele não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal e deve ser usado

com cautela naqueles com doença pulmonar intersticial. Deve-se administrar uma suplementação com folato simultaneamente e dedicar uma atenção especial ao aconselhamento quanto à contracepção e à saúde reprodutiva.

Fenômeno de Raynaud

Deve-se aconselhar modificações do estilo de vida, inclusive evitar o frio ou mudanças súbitas de temperatura. O abandono do hábito de fumar é essencial.

O tratamento é importante para evitar a evolução para ulceração digital. As intervenções farmacológicas de primeira linha incluem bloqueadores dos canais de cálcio como o nifedipino. Esses agentes são úteis para reduzir a frequência e a gravidade dos ataques.[9] [10] Em pacientes com o fenômeno de Raynaud (FR) decorrente de esclerodermia, foi demonstrado que agentes bloqueadores alfa-1 (por exemplo, prazosina) são úteis.

Para pacientes que não conseguem tolerar ou que são resistentes aos bloqueadores dos canais de cálcio, a fluoxetina mostrou reduzir a frequência e a gravidade dos ataques em pacientes com FR primário ou FR relacionado a esclerose sistêmica.[11] Outras terapias de segunda linha incluem o inibidor da fosfodiesterase-5 sildenafil, que demonstrou ser eficaz e pode ser considerado em pacientes que não respondem aos bloqueadores dos canais de cálcio.[12] Em casos mais graves associados à esclerose sistêmica, análogos parenterais da prostaciclina demonstraram algum sucesso. Demonstrou-se que o antagonista do receptor endotelial bosentana reduz a incidência de novas úlceras isquêmicas.[13] Esses agentes só devem ser usados sob a supervisão de médicos familiarizados com o seu uso, já que efeitos colaterais são comuns.

Mãos inchadas

AINEs como o naproxeno podem melhorar os sintomas. Pode-se adicionar prednisolona em baixas doses se necessário.

Miosite

A corticoterapia é o padrão de tratamento da miosite na doença mista do tecido conjuntivo (DMTC),[14] bem como na síndrome antissintetase e na síndrome de sobreposição polimiosite/esclerodermia na qual uma miopatia inflamatória é um componente proeminente. Prednisolona é eficaz seguida por uma redução lenta após 4 a 6 semanas, quando a doença é controlada.

Para os pacientes que não remitem com corticoterapia, ou para aqueles que continuam a exigir altas doses inaceitáveis para o controle da doença, a adição de metotrexato ou azatioprina pode produzir um efeito poupador de corticosteroide. A imunoglobulina intravenosa em altas doses foi administrada em casos resistentes, com relatos de eficácia em polimiosite e dermatomiosite.

Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

O tratamento da DRGE é importante, tanto para o conforto do paciente como para evitar complicações (por exemplo, estenose esofágicas). Inibidores da bomba de prótons são o padrão de tratamento.

Uma modificação do estilo de vida também é recomendada. Os pacientes devem ser aconselhados a não se alimentar 2 a 3 horas antes de deitar e a evitar o consumo de bebidas carbonatadas e cafeinadas.

Sintomas de secura

O tratamento geralmente é sintomático. O acompanhamento oftalmológico e dentário estrito é essencial para evitar complicações relacionadas à redução de lágrimas e saliva. Lágrimas artificiais são úteis como terapia inicial.

Agentes parassimpatomiméticos como a pilocarpina e a cevimelina podem melhorar o fluxo das lágrimas e da saliva, mas podem ter inúmeros efeitos colaterais anticolinérgicos.

Um estudo aberto retrospectivo revelou que hidroxicloroquina é benéfica em pacientes com síndrome de Sjögren primária[15] e também pode ser benéfica em pacientes com sintomas de secura como parte da síndrome de sobreposição. Nesse caso, deve-se realizar um rastreamento oftalmológico regular para retinopatia a cada 6 a 12 meses. As terapias imunossupressoras, inclusive os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) alfa, têm sido extremamente desencorajadoras e não podem ser recomendadas rotineiramente nesses pacientes.

Neuropatia

Para neuropatia sensorial, pode-se tentar primeiro o tratamento padrão com gabapentina ou amitriptilina. A estimulação elétrica transcutânea do nervo demonstrou ser eficaz e pode ser acrescentada à terapia existente ou usada isoladamente.

Em casos mais graves com neuropatia motora ou mielite transversa, a terapia imunossupressora com corticosteroides em altas doses (e raramente agentes citotóxicos) podem ser necessários. Dos medicamentos citotóxicos, a ciclofosfamida tem sido o agente mais empregado; o papel dos esquemas menos tóxicos que usam micofenolato ainda está sob investigação. Todos os medicamentos só devem ser usados sob o cuidado de um reumatologista experiente.

Serosite

Uma serosite leve pode responder a AINEs, mas os corticosteroides são o padrão de tratamento para a doença mais grave. Dependendo da gravidade do comprometimento da serosa, a prednisolona em doses moderadas ou altas pode ser necessária; em geral, a resposta é boa.[16]

Hipertensão pulmonar

O tratamento deve se basear nos resultados do cateterismo cardíaco direito, inclusive na documentação da resposta vasomotora a vasodilatadores. A resposta aguda a vasodilatadores é definida como uma queda na pressão arterial pulmonar média de ≥ 10 mmHg a ≤ 40 mmHg, com débito cardíaco elevado ou inalterado durante o teste de desafio agudo com óxido nítrico por via inalatória, epoprostenol intravenoso ou adenosina intravenosa. Se apresentarem resposta clínica, os pacientes deverão ser tratados com doses ideais toleradas de bloqueadores dos canais de cálcio como terapia de primeira linha.

Os pacientes que não responderem bem ao teste de vasorreatividade e os que não apresentarem uma resposta sustentada aos bloqueadores de canal de cálcio deverão começar com outra terapia específica para hipertensão arterial pulmonar. As opções de tratamento específicas incluem inibidores de fosfodiesterase-5 orais, como a sildenafila, antagonistas do receptor de endotelina orais como a bosentana e análogos de prostaciclina parenterais ou por via inalatória.

- A sildenafila demonstrou melhorar os sintomas, a capacidade funcional e a hemodinâmica quando usada em pacientes com hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar secundária a doenças reumáticas.[17]

- Também se demonstrou que a bosentana melhora os sintomas e a capacidade funcional, mas o uso e efeitos de longo prazo sobre a hemodinâmica pulmonar são mais incertos.[18] [19] Ela deve ser usada apenas por médicos experientes em sua administração, pois requer um monitoramento rigoroso dos efeitos colaterais, inclusive da hepatotoxicidade.
- Epoprostenol,[20] iloprostá por via inalatória[21] e treprostinila[22] foram testados, em esquemas isolados e combinados.

Agentes imunossupressores, isolados ou associados a vasodilatadores, podem ser usados em casos refratários.[23] [24] A terapia combinada com corticosteroides e ciclofosfamida às vezes é eficaz.[23]

Doença pulmonar intersticial

Não há ensaios clínicos randomizados e controlados abordando o momento ideal ou o esquema de tratamento da doença pulmonar intersticial na síndrome de sobreposição, então a terapia se baseia nos agentes reconhecidamente eficazes para esclerodermia ou doença pulmonar intersticial associada à miosite. Inicia-se a corticoterapia em altas doses com prednisolona, com a introdução subsequente de micofenolato, que demonstrou ser melhor tolerada e com menos toxicidade do que a alternativa; a ciclofosfamida.[25] Entre os pacientes com síndrome antissintetase e doença pulmonar intersticial, a prednisolona é a terapia usada com maior frequência, embora outros agentes imunossupressores sejam cada vez mais usados.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
todos os pacientes		
	1a	cuidados de suporte + mudanças de estilo de vida
■ com artralgias e artrite	mais	anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)
	adjunto	hidroxicloroquina
	adjunto	corticosteroides orais
	adjunto	metotrexato + ácido fólico
■ com fenômeno de Raynaud	mais	evitar fatores desencadeantes
	mais	farmacoterapia
■ com mãos inchadas	mais	anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)
	adjunto	corticosteroides orais
■ com miosite	mais	corticosteroides orais
	adjunto	imunossupressor alternativo

Em curso		(resumo)	
■ com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	mais	inibidores da bomba de prótons	
	mais	modificação alimentar	
■ com sintomas de secura	mais	saliva/lágrimas artificiais	
	mais	medicamentos colinérgicos	
	adjunto	hidroxicloroquina	
■ com neuropatia	mais	gabapentina ou amitriptilina	
	adjunto	imunossupressores	
	adjunto	estimulação elétrica transcutânea do nervo	
■ com serosite	mais	anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou corticosteroides orais	
■ com hipertensão pulmonar	mais	vasodilatadores pulmonares	
	adjunto	imunossupressores	
■ com doença pulmonar intersticial	mais	imunossupressores	

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

todos os pacientes

todos os pacientes

1a

cuidados de suporte + mudanças de estilo de vida

» É essencial que todos os pacientes sejam encaminhados para um reumatologista com experiência no manejo dessas doenças. Todo paciente com evidência de doença pulmonar deve ser encaminhado a um especialista para avaliar a doença pulmonar progressiva.

» Os pacientes devem ser aconselhados em relação às mudanças de estilo de vida. Isso pode incluir a educação do paciente para encorajá-lo a assumir a responsabilidade pelo controle de sua doença, conselhos em relação a como manter um peso corporal ideal para a altura, redução da ingestão de sal na presença de hipertensão devido a doença renal e diretrizes de exercícios para manter o condicionamento cardiovascular ideal.

» Os pacientes que fumam devem ser encorajados a abandonar esse hábito.

■ com artralguas e artrite

mais

anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

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

OU

» **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

» As artralguas típicas das pequenas articulações da doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e outras síndromes de sobreposição são tratadas com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) nas menores doses eficazes, com atenção para o monitoramento e a prevenção de toxicidades cardiovasculares e gastrointestinais.

Em curso

adjunto hidroxiclороquina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiclороquina**: 200-600 mg/dia por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, máximo de 600 mg/dia ou 6.5 mg/kg/dia (o que for menor)

» Se AINEs forem inadequados ou ineficazes, considere o uso de medicamentos antimaláricos, particularmente a hidroxiclороquina, que demonstrou ser eficaz no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e pode ser usada na doença mista do tecido conjuntivo (DMTC).

» Os pacientes devem realizar um rastreamento oftalmológico regular para retinopatia a cada 6-12 meses.

adjunto corticosteroides orais

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

» Em pacientes que desenvolvem sinovite franca, ciclos curtos de corticosteroides são úteis.

adjunto metotrexato + ácido fólico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metotrexato**: 7.5 mg por via oral uma vez por semana no mesmo dia de cada semana, aumentar em incrementos de 2.5 mg/semana a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 25 mg/semana

-e-

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» O uso de metotrexato é útil quando a artrite é resistente a corticosteroides, a sinovite não é adequadamente controlada com baixas doses de corticosteroides ou o paciente tem doença deformante ou erosiva.

Em curso

■ com fenômeno de Raynaud

mais

» Não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal e deve ser usado com cautela naqueles com doença pulmonar intersticial.

» Deve-se administrar uma suplementação com folato simultaneamente e dedicar uma atenção especial ao aconselhamento quanto à contracepção e à saúde reprodutiva. Recomenda-se o monitoramento do hemograma completo, da função renal e das enzimas hepáticas.

mais

evitar fatores desencadeantes

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se aconselhar modificações do estilo de vida, inclusive evitar o frio ou mudanças súbitas de temperatura.

» O abandono do hábito de fumar é essencial.

farmacoterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **nifedipino**: 30 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 90 mg/dia

OU

» **prazosina**: 1 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **fluoxetina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **sildenafil**: 50 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções terciárias

» **bosentana**: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia por 4 semanas, seguidos por 125 mg por via oral duas vezes ao dia

» O tratamento é importante para evitar a evolução para ulceração digital.

Em curso

» As intervenções farmacológicas de primeira linha incluem bloqueadores dos canais de cálcio como o nifedipino. Esses agentes são úteis para reduzir a frequência e a gravidade dos ataques.[9] [10] Em pacientes com o fenômeno de Raynaud decorrente de esclerodermia, foi demonstrado que agentes bloqueadores alfa-1 (por exemplo, prazosina) são úteis.

» As terapias de segunda linha incluem a fluoxetina e o inibidor da fosfodiesterase-5 sildenafil, que demonstraram ser eficazes e podem ser considerados em pacientes que não respondem aos bloqueadores dos canais de cálcio.[12]

» Em casos mais graves associados à esclerose sistêmica, análogos parenterais da prostaciclina demonstraram algum sucesso. Demonstrou-se que o antagonista do receptor endotelial bosentana reduz a incidência de novas úlceras isquêmicas.[13] Esses agentes só devem ser usados sob a supervisão de médicos familiarizados com o seu uso, já que efeitos colaterais são comuns.

■ com mãos inchadas

mais

anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

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

OU

» **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

» Os AINEs podem melhorar os sintomas.

adjunto

corticosteroides orais

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

» Em pacientes que não apresentam resposta aos AINEs, corticosteroides em baixas doses podem melhorar os sintomas.

■ com miosite

mais

corticosteroides orais

Em curso

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral por 4-6 semanas, depois reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

» A corticoterapia é o padrão de tratamento de miosite na doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e nas síndromes de sobreposição nas quais a miopatia inflamatória é um componente proeminente.[14]

» A prednisolona, com redução lenta após 4-6 semanas quando a doença é controlada, é o medicamento de primeira escolha.

adjunto

imunossupressor alternativo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metotrexato**: 7.5 mg por via oral uma vez por semana no mesmo dia de cada semana inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/semana a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 25 mg/semana

-e-

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral diariamente

OU

» **azatioprina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta a cada 4-6 semanas, máximo de 2.5 mg/kg/dia

Opções secundárias

» **imunoglobulina humana normal**: 400 mg/kg/dia por via intravenosa por 5 dias em cada mês

» Para os pacientes que não remitem com corticoterapia, ou para aqueles que continuam a exigir altas doses inaceitáveis para o controle da doença, a adição de metotrexato ou azatioprina pode produzir um efeito poupador de corticosteroide.

» Caso se utilize metotrexato, deve-se administrar uma suplementação com folato simultaneamente e dedicar uma atenção especial ao aconselhamento quanto à contracepção e à saúde reprodutiva.

Em curso

■ com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

mais

Recomenda-se o monitoramento do hemograma completo, da função renal e das enzimas hepáticas.

» Os pacientes com baixa atividade de tiopurina metiltransferase (TPMT) têm um aumento do risco de mielossupressão com doses convencionais de azatioprina; eles podem ser testados quanto à deficiência de TPMT antes do início.

» A imunoglobulina intravenosa em altas doses foi administrada em casos resistentes, com relatos de eficácia em polimiosite e dermatomiosite.

inibidores da bomba de prótons

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **esomeprazol**: 20 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **omeprazol**: 20 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **lansoprazol**: 30 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

» Inibidores da bomba de prótons são o padrão de tratamento. O tratamento é geralmente vitalício.

mais

modificação alimentar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Recomenda-se modificações alimentares do estilo de vida.

» Os pacientes devem ser aconselhados a não se alimentar 2-3 horas antes de deitar e a evitar o consumo de bebidas carbonatadas e cafeinadas.

■ com sintomas de secura

mais

saliva/lágrimas artificiais

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Lágrimas artificiais são úteis como terapia inicial. Pode ser necessário utilizar preparações

Em curso

de saliva artificial por aqueles que apresentam boca seca.

» O acompanhamento oftalmológico e dentário estrito é essencial para evitar complicações relacionadas à redução de lágrimas e saliva.

mais medicamentos colinérgicos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **pilocarpina**: 5 mg por via oral quatro vezes ao dia

OU

» **cevimelina**: 30 mg por via oral três vezes ao dia

» Agentes parassimpatomiméticos como pilocarpina e cevimelina podem melhorar o fluxo das lágrimas e da saliva.

adjunto hidroxicloroquina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxicloroquina**: 200-600 mg/dia por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, máximo de 600 mg/dia ou 6.5 mg/kg/dia (o que for menor)

» Um estudo aberto retrospectivo revelou que hidroxicloroquina é benéfica em pacientes com síndrome de Sjögren primária^[15] e também pode ser benéfica em pacientes com sintomas de seca como parte da síndrome de sobreposição.

» Nesse caso, deve-se realizar um rastreamento oftalmológico regular para retinopatia a cada 6-12 meses.

■ **com neuropatia**

mais gabapentina ou amitriptilina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **gabapentina**: 300-1800 mg/dia por via oral diariamente administrados em 3 doses fracionadas

OU

Em curso

» **amitriptilina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia à noite

» Para neuropatia sensorial, o tratamento padrão com gabapentina ou amitriptilina pode ser usado como terapia de primeira linha.

adjunto imunossupressores

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisona**: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral por 4-6 semanas, depois reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

Opções secundárias

» **ciclofosfamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Em casos mais graves com neuropatia motora ou mielite transversa, a terapia imunossupressora com corticosteroides em altas doses e, raramente, agentes citotóxicos podem ser necessários. Dos medicamentos citotóxicos, a ciclofosfamida tem sido o agente mais empregado; o papel dos esquemas menos tóxicos que usam micofenolato ainda está sob investigação. Todos os medicamentos só devem ser usados sob o cuidado de um reumatologista experiente.

adjunto estimulação elétrica transcutânea do nervo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Demonstrou ser eficaz e pode ser acrescentada à terapia existente ou usada isoladamente.

■ **com serosite****mais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou corticosteroides orais**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

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

OU

» **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

Em curso

■ com hipertensão pulmonar

mais

Opções secundárias

» **prednisolona**: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral por 4-6 semanas, depois reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

» A serosite leve pode responder aos AINEs.

» Os corticosteroides são a base do tratamento para a doença mais grave.

» Dependendo da gravidade do comprometimento da serosa, pode ser necessário prednisolona em doses moderadas ou altas; em geral, a resposta é boa.^[16]

vasodilatadores pulmonares

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **nifedipino**: 30-60 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 90-120 mg/dia dependendo da fórmula usada

Opções secundárias

» **sildenafil**: 20 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **bosentana**: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia por 4 semanas, depois aumentar para 125 mg duas vezes ao dia

Opções terciárias

» **epoprostenol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **iloprost por via inalatória**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **treprostinil**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento deve se basear nos resultados do cateterismo cardíaco direito, inclusive na

Em curso

documentação da resposta vasomotora a vasodilatadores.

» Se apresentarem resposta clínica, os pacientes deverão ser tratados com as doses ideais toleradas de bloqueadores dos canais de cálcio como terapia de primeira linha.

» Os pacientes que não responderem bem ao teste de vasorreatividade e os que não apresentarem uma resposta sustentada aos bloqueadores de canal de cálcio deverão começar com outra terapia específica para hipertensão arterial pulmonar.

» O inibidor de fosfodiesterase-5 sildenafil demonstrou melhorar os sintomas, a capacidade funcional e a hemodinâmica quando usado em pacientes com hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar secundária a doenças reumáticas.[17]

» Também se demonstrou que o antagonista do receptor da endotelina bosentana melhora os sintomas e a capacidade funcional, mas o uso e os efeitos em longo prazo sobre a hemodinâmica pulmonar são mais incertos.[18] [19] Ela deve ser usada apenas por médicos experientes em sua administração, pois requer um monitoramento rigoroso dos efeitos adversos, inclusive da hepatotoxicidade.

» Os análogos da prostaciclina epoprostenol,[20] iloprosta por via inalatória[21] e treprostinil[22] foram testados, em esquemas isolados e combinados.

adjunto imunossupressores

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metilprednisolona**: 500 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias, seguidos por prednisolona oral

-e-

» **prednisolona**: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral após a metilprednisolona, máximo de 80 mg/dia

-e-

» **ciclofosfamida**: 600 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez ao mês

» Agentes imunossupressores, isolados ou associados a vasodilatadores, podem ser usados em casos refratários.[23] [24]

Em curso

■ com doença pulmonar intersticial

mais

» A terapia combinada com corticosteroides e ciclofosfamida é eficaz.[23]

imunossuppressores

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias**Doença de sobreposição do tecido conjuntivo**

» prednisolona: 1-2 mg/kg/dia por via oral

--E--

» micofenolato de mofetila: 1 a 1.5 g por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» ciclofosfamida: 1-2 mg/kg/dia por via oral; ou 600 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez ao mês

OU**Síndrome antissintetase**

» prednisolona: 1 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose de acordo com a resposta

» O tratamento imunossupressor para a doença pulmonar intersticial nas síndromes de sobreposição é semelhante ao usado na esclerose sistêmica e no lúpus eritematoso sistêmico (LES).

» Em pacientes com doença mista do tecido conjuntivo, inicia-se a corticoterapia em alta dose com prednisolona, com a introdução subsequente de micofenolato ou ciclofosfamida diária oral ou mensal por via intravenosa.

» É indicado o monitoramento cuidadoso dos efeitos colaterais, inclusive a citopenia, a hematúria e o desenvolvimento subsequente de malignidade. Deve-se oferecer aconselhamento sobre contracepção e saúde reprodutiva.

» Entre os pacientes com comprometimento da síndrome antissintetase e da doença pulmonar intersticial, a terapia usada com maior frequência é de corticosteroides.

Novidades

Bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) alfa

A experiência com bloqueadores do TNF-alfa em artrite e artralguas é muito limitada. Eles devem ser administrados sempre com muita cautela, já que esses agentes sabidamente induzem sintomas semelhantes ao lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Imunossupressores

Há somente dados anedóticos quanto ao uso dos novos agentes imunossupressores como o micofenolato e o agente de depleção de células B rituximabe na miosite. Entre os pacientes com envolvimento de síndrome antissintetase e doença pulmonar intersticial, há relatos de casos e uma série de pequenos casos sobre a utilidade de outras terapias imunossupressoras,[26] incluindo micofenolato, ciclosporina, ciclofosfamida e tacrolimo, mas não existe uma abordagem de tratamento bem definida.

Recomendações

Monitoramento

A frequência e os detalhes do acompanhamento do paciente dependem do tipo e da gravidade das manifestações clínicas, e da necessidade de monitorar os efeitos colaterais dos medicamentos.

Em pacientes com doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), recomenda-se fazer ecocardiografias anuais para avaliar o desenvolvimento da hipertensão pulmonar.

Testes sorológicos não são comumente usados para monitorar a atividade da doença na DMTC. Entretanto, eles podem ser úteis nas seguintes circunstâncias:

- Em pacientes que apresentam titulações de anti-DNA (ácido desoxirribonucleico) de fita dupla, o aumento dos títulos pode ser um sinal de agravamento da doença.^[28]
- Em pacientes com anticorpos antissintetase, os títulos podem flutuar durante o curso da doença; seu desaparecimento sugere um bom prognóstico.

Anualmente, deve-se realizar teste de função pulmonar (TFP), com espirometria, volumes pulmonares e capacidade de difusão, e ecocardiografia para vigilância em todos os pacientes com DMTC.

Monitoramento para efeitos colaterais do tratamento com corticosteroides

- A densidade óssea é medida na linha basal. Recomenda-se a suplementação de cálcio e vitamina D para todos os pacientes submetidos a doses suprafisiológicas de glicocorticoides. As terapias específicas para osteoporose devem ser consideradas quando o risco estimado de fratura for alto.
- Recomenda-se iniciar glicose sanguínea de jejum e níveis glicêmicos regulares para o tratamento crônico com corticosteroides.
- Antagonistas H2 ou inibidores da bomba de prótons (IBPs) podem ser prescritos se o paciente desenvolver desconforto gastrointestinal ou se tiver uma história de úlcera péptica.
- A pressão arterial (PA) é medida a cada visita, já que pode ocorrer hipertensão grave e insuficiência renal, especialmente em pacientes com esclerodermia ou DMTC e síndrome de sobreposição.
- Exames oftalmológicos são realizados periodicamente a fim de verificar se há catarata e glaucoma.
- Os níveis de potássio sérico são monitorados. A suplementação de potássio poderá ser necessária se o paciente se tornar hipocalêmico.

Monitoramento para efeitos colaterais do tratamento com imunossupressores

- Metotrexato: Recomenda-se medir a linha basal e realizar TFPs com difusão periodicamente. O hemograma completo e os testes da função hepática, inclusive gama-glutamyltransferase, são avaliados a cada 1 a 2 semanas até que a dose esteja estável, depois a cada 8 a 12 semanas.
- Azatioprina: Recomenda-se medir a linha basal e realizar TFPs com difusão periodicamente. O hemograma completo e os testes da função hepática, inclusive gama-glutamyltransferase, são avaliados a cada 1 a 2 semanas até que a dose esteja estável, depois uma vez ao mês.
- Imunoglobulina intravenosa (IGIV): Recomenda-se a medida da linha basal da função renal devido ao risco de insuficiência renal induzida por IGIV.

Instruções ao paciente

Evitar a exposição ao frio pode contribuir para a redução da incidência de episódios do fenômeno de Raynaud. Para os pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), deve-se evitar: alimentar-se dentro de algumas horas antes de deitar, repousar dentro de algumas horas após as refeições e usar roupas justas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
osteoporose	longo prazo	alta
<p>Todos os pacientes sob doses suprafisiológicas de corticosteroides sofrem um aumento do risco de desenvolver osteoporose e devem ser avaliados quanto a outros fatores de risco.</p> <p>A suplementação de cálcio e de vitamina D e a consideração da terapia com bifosfonatos podem ser apropriadas.</p>		
toxicidade da azatioprina	variável	alta
<p>Citopenias ocorrem comumente, e deve-se realizar um hemograma completo 2 semanas depois de um aumento da dose e, em seguida, a cada 4 a 6 semanas quando a dose estiver estável.</p> <p>Hepatite induzida por medicamentos pode também ocorrer, sendo razoável um monitoramento das enzimas hepáticas a cada 2 meses.</p> <p>Em termos de infertilidade, a oligospermia pode ser observada em homens e geralmente é reversível na descontinuação da terapia.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
toxicidade da ciclofosfamida	variável	alta
<p>Citopenias são comuns, e deve-se realizar um hemograma completo a cada 2 semanas durante o uso de ciclofosfamida oral; uma diminuição da contagem leucocitária total para <3.5 deve motivar a redução da dose.</p> <p>A função renal deve ser monitorada mensalmente, já que uma redução da função renal justifica o ajuste da dose. Deve-se fazer uma urinálise mensalmente para a detecção de hematúria.</p> <p>Os metabólitos da ciclofosfamida podem causar cistite: os pacientes devem ser encorajados a manter uma ingestão adequada de líquido de pelo menos 2 L/dia.</p> <p>Por causa da teratogênese, os pacientes devem ser lembrados e aconselhados sobre a importância de uma contracepção eficaz.</p> <p>Em caso de infertilidade, antes do início da terapia, deve-se discutir sobre um banco de esperma e manipulação hormonal para preservar a função ovariana.</p> <p>Neoplasias vesicais podem se desenvolver anos após o término da terapia, e deve-se buscar o encaminhamento precoce para cistoscopia para hematúria persistente.</p> <p>Os pacientes sob tratamento com ciclofosfamida têm aumento do risco de infecções oportunistas, inclusive por <i>Pneumocystis jirovecii</i>. Todos os pacientes devem ser submetidos à terapia profilática e atualizar a vacinação antes do início da terapia, não devendo receber vacinas vivas enquanto estiverem sob regime de tratamento imunossupressor.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
toxicidade do metotrexato	variável	baixa
<p>As diretrizes da American College of Rheumatology para o monitoramento da toxicidade do metotrexato (com base no uso de metotrexato no tratamento de artrite reumatoide) recomendam a determinação basal do hemograma completo, avaliação da função renal, enzimas hepáticas, albumina e sorologia para hepatite B e C antes do início do uso de metotrexato.^[27]</p> <p>As enzimas hepáticas e a albumina devem ser monitoradas a cada 4 a 8 semanas, devendo-se encaminhar o paciente para biópsia hepática caso ocorram elevações persistentes da aspartato transaminase (AST) ou caso a albumina fique abaixo dos valores normais.</p> <p>Recomenda-se uma radiografia torácica inicial.</p> <p>Deve-se considerar o encaminhamento para a biópsia hepática antes da terapia em pacientes com uma história de consumo significativo de bebidas alcoólicas, que apresentem anormalidades basais persistentes das transaminases hepáticas ou que tenham sorologia positiva para hepatite B ou C crônicas.</p> <p>O uso de metotrexato não é recomendado para mulheres em idade fértil.</p> <p>Não se deve consumir bebidas alcoólicas durante o uso de metotrexato.</p> <p>A administração de ácido fólico (1 mg/dia) pode reduzir a incidência de efeitos colaterais e é recomendada para todos os pacientes.</p>		

Prognóstico

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e outras síndromes de sobreposição são doenças crônicas com ciclos altamente variáveis. A perspectiva geral é definida pela gravidade do comprometimento de cada órgão. Alguns pacientes terão sintomas mais leves facilmente controlados com poucas intervenções farmacológicas. Outros terão disfunção progressiva dos órgãos internos, com desenvolvimento de complicações com risco de vida que podem ou não responder à terapia imunossupressora. Nesses pacientes, o início de hipertensão pulmonar, comprometimento cardíaco ou doença pulmonar intersticial é sinal de um prognóstico mais desfavorável e uma indicação para a terapia imunossupressora agressiva. Em pacientes com DMTC, a hipertensão pulmonar é a causa de morte mais comum relacionada à doença.

Embora o prognóstico geral seja largamente determinado pelo comprometimento interno dos órgãos e pela resposta ao tratamento, a morbidade decorrente de complicações da terapia assume cada vez mais importância com o aumento da necessidade de esquemas imunossupressores agressivos.

Os pacientes com a síndrome antissintetase geralmente apresentam um prognóstico desfavorável, com uma mortalidade 3 vezes maior que a de miosite sem a síndrome antissintetase.

Artigos principais

- Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1999;42:899-909.
- Spath M, Schroder M, Schlotter-Weigel B, et al. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol.* 2004;251:859-864.
- Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1841-1847.

Referências

1. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1999;42:899-909.
2. Spath M, Schroder M, Schlotter-Weigel B, et al. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol.* 2004;251:859-864.
3. Hirakata M, Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:501-508.
4. Cortes S, Clemente-Coelho P. Nailfold capillaroscopy in the evaluation of Raynaud's phenomenon and undifferentiated connective tissue disease [in Portuguese]. *Acta Reumatol Port.* 2008;33:203-209.
5. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:313-320.
6. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, et al. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine.* 2003;70:161-168.
7. Alarcon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies.* Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 1987:33-40.
8. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, et al. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies.* Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 1987:41-47.
9. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:145-150. [Texto completo](#)
10. Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1841-1847.

11. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Sep;40(9):1038-43.
12. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*. 2005;112:2980-2985. [Texto completo](#)
13. Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3985-3993. [Texto completo](#)
14. Hall S, Hanrahan P. Muscle involvement of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31:509-517,vii.
15. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, et al. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus*. 1996;5(suppl 1):S31-S36.
16. Man BL, Mok CC. Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. *Lupus*. 2005;14:822-826.
17. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2007;34:2417-2422.
18. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903. [Texto completo](#)
19. Marotta H, Montisci R, Tiso F, et al. Two-years therapy with bosentan of pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases [in Italian]. *Reumatismo*. 2007;59:299-303.
20. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-359. [Texto completo](#)
21. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257-1263. [Texto completo](#)
22. Channick RN, Olschewski H, Seeger W, et al. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1433-1437.
23. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006;130:182-189. [Texto completo](#)
24. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 2008;58:521-531. [Texto completo](#)
25. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al; Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):708-19. [Texto completo](#)

26. Sauty A, Rochat T, Schoch OD, et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. Eur Respir J. 1997;10:2907-2912. [Texto completo](#)
27. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum. 1994;37:316-328.
28. Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR, et al; LJP 394 Investigator Consortium. Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005;52:1129-1137. [Texto completo](#)

Aviso legal

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

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

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

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

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

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

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jan 02, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

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

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

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Larry Young, MD

Associate Professor of Medicine

Division of Rheumatology, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL

DIVULGAÇÕES: LY declares that he has no competing interests.

Carlos Lozada, MD

Associate Professor of Medicine

Division of Rheumatology and Immunology, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL

DIVULGAÇÕES: CL declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Larry Young and Dr Carlos Lozada would like to gratefully acknowledge Dr Robert Hoffman, a previous contributor to this monograph. RH has received NIH grants greater than 6 figures USD. RH is the author of some studies referenced in this monograph. RH declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Robert Ortmann, MD

Associate Professor and Director

Division of Rheumatology and Immunology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR

DIVULGAÇÕES: RO declares that he has no competing interests.

Alan Bridges, MD

Professor and Vice Chair

Department of Medicine, University of Wisconsin Hospital, Madison, WI

DIVULGAÇÕES: AB declares that he has no competing interests.

Simon Bowman, PhD, FRCP

Consultant Rheumatologist and Honorary Senior Clinical Lecturer in Rheumatology

Selly Oak Hospital, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: SB declares that he has no competing interests.