

Ocorrência de doenças sistêmicas do tecido conjuntivo – um olhar sobre os acometimentos antes e durante a vigência da pandemia de Covid 19 e as terapias medicamentosas e propositivas

Occurrence of systemic connective tissue diseases - a look at the affects before and during the Covid 19 pandemic and drug and purposeful therapies

DOI:10.34119/bjhrv6n1-090

Recebimento dos originais: 12/12/2022

Aceitação para publicação: 13/01/2023

Elisa Raquel Vieira Gratão Cordeiro

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVA)

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: med.gratao@gmail.com

Sérgio Henrique Vieira Gratão

Bacharel em Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás

Instituição: Clínica Médica - Hospital Geral de Goiânia Dr. Albert Hassi

Endereço: Av. Rebouças, 381, Cerqueira César, CEP: 05401-000, São Paulo – SP, Brasil

E-mail: gratao.medicina@hotmail.com

Sandy Freitas Oliveira

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVA)

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: sandyfreitasoliveira@gmail.com

Carlito José Lucas Junior

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVA)

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: c.lucas00@icloud.com

Gilcilene Vieira Assuncao

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVA)

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: gilcilene.med@gmail.com

Luana Martins da Silva

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVA)

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: luanam.16@hotmail.com

João Paulo de Almeida Santana

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVA)

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: jpaulomedufg@gmail.com

Júlia Rodrigues dos Santos

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVA)

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: jurodriguesds@hotmail.com

RESUMO

As doenças reumáticas autoimunes estão incluídas em um rol de patologias músculoesqueléticas, artríticas, além do tecido conjuntivo. O objetivo do presente trabalho é comparar os dados oficiais, disponíveis no DATASUS, para antes (ano de 2019) e no decorrer da Pandemia de SARS-COVID II, Covid 19 no ano de 2021 e 2022, quanto a ocorrência de doenças sistêmicas do tecido conjuntivo. As variáveis analisadas foram: Analisar os dados oficiais disponíveis no Datasus no decorrer do ano de 2019, 2020 e 2021 referente ao acometimento de pessoas com diagnósticos para Doenças sistêmicas do tecido conjuntivo; determinar a taxa de indivíduos por região do país; abordar protocolos clínicos de tratamento utilizados. Citar o tipo de tratamento medicamentoso geral. Conclui-se que dos 200 artigos utilizados para o estudo 61,0% dos artigos selecionados foram Artigos de Revisão; Houve redução do índice de pacientes internados por Doenças Sistêmicas do Tecido Conjuntivo em todas as regiões do Brasil, por ocasião da pandemia de COVID-19 a partir de 2020, se estendendo pelo ano de 2021; A região com maior contingente de internação por DSTC foi região Sudeste com 3719,0 em 2019; 3001,0 em 2020 e 3089,0 em 2021; Os tratamentos dependem da avaliação individual e diagnóstico da doença e incluem terapêutica biológica e não biológica.

Palavras-chave: Coronavírus, doenças inflamatórias, farmacologia.

ABSTRACT

Autoimmune rheumatic diseases are included in a list of musculoskeletal and arthritic pathologies, in addition to connective tissue. The objective of the present work is to compare the official data, available in DATASUS, before (2019) and during the SARS-COVID II Pandemic, Covid 19 in the years 2021 and 2022, regarding the occurrence of systemic tissue diseases. The analyzed variables were: Analyzing the official data available on Datasus during the year 2019, 2020 and 2021 regarding the involvement of people diagnosed with Systemic Connective Tissue Diseases; determine the rate of individuals by region of the country; address clinical treatment protocols used. Mention the type of general drug treatment. It is concluded that of the 200 articles used for the study, 61.0% of the selected articles were Review Articles; There was a reduction in the rate of patients hospitalized for Systemic Connective Tissue

Diseases in all regions of Brazil, due to the COVID-19 pandemic from 2020, extending through the year 2021; The region with the highest number of hospitalizations due to CTD was the Southeast region with 3719.0 in 2019; 3001.0 in 2020 and 3089.0 in 2021; Treatments depend on individual assessment and disease diagnosis and include biological and non-biological therapy.

Keywords: Coronavirus, inflammatory diseases, pharmacology.

1 INTRODUÇÃO

O coronavírus 2019 (COVID-19), é uma doença infecciosa altamente contagiosa causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Essa peste teve um efeito catastrófico na demografia mundial, resultando em mais de 6 milhões de mortes em todo o mundo em março 2022, emergindo como a crise de saúde global mais conseqüente desde a era da pandemia de influenza de 1918 (CASCELLA, 2022).

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada de casos de pneumonia de etiologia desconhecida detectada na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China (HWO, 2020). Foi descrita pela primeira vez em dezembro de 2019, na China, em pacientes com queixas de sintomas equivalentes aos da gripe. O coronavírus 2019 (COVID-19) tem como etiologia um vírus que ao ser isolado, foi identificado como uma nova cepa de coronavírus, sendo atualmente designada SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave coronavírus) (ZHU et al., 2020).

As doenças reumáticas autoimunes estão incluídas em um rol de patologias músculoesqueléticas, artríticas, além do tecido conjuntivo. Essas comorbidades têm em comum, um estado de autoinflamação. São doenças que apresentam características semelhantes, quanto ao envolvimento dos órgãos e articulações proporcionando desarmonia linfocitária conexo à sua imunopatologia (SCHREIBER et al., 2017).

A Classificação Internacional de Doenças (CID) é a base para identificar tendências e estatísticas de saúde em todo o mundo e contém cerca de 55 mil códigos únicos para lesões, doenças e causas de morte. O documento fornece uma linguagem comum que permite aos profissionais de saúde compartilhar informações de saúde em nível global (BRASIL, 2022a).

Segundo a Classificação de CID 10: M30 a M36, são categorias em que estão relacionadas as patologias sistêmicas do tecido conjuntivo, as saber: M30- Poliarterite nodosa e afecoes correlatas; M31-Outras vasculopatias necrotizantes; M32-Lupus eritematoso disseminado; M33-Dermatopolimiosite; M34-Esclerose sistêmica; M35-Outras afecoes

sistêmicas do tecido conjuntivo; M36-Doenças sistêmicas do tecido conjuntivo. Dentro dessas categorias, estão as subcategorias (BRASIL, 2022b).

Esse estudo se propõe como objetivo realizar um levantamento e abordar as doenças sistêmicas do tecido conjuntivo suas manifestações e, ou, agravos em 2019 e na vigência da COVID 19 em 2020 e 2021, apontando a importância de diagnosticar estas patologias para saúde pacientes. Também espera-se apresentar terapias de tratamentos no sentido de tratar, e, ou, amenizar os sintomas bem como, a importância que o médico representa, em uma equipe multidisciplinar com o objetivo de restabelecer a qualidade de vida das pessoas afetadas.

Tendo isso em vista, o objetivo do presente trabalho foi comparar os dados oficiais, disponíveis no DATASUS, para antes (ano de 2019) e no decorrer da pandemia de SARS-COVID II, Covid 19 no ano de 2020 e 2021, quanto a ocorrência de doenças autoimunes e as terapias medicamentosas utilizadas.

2 METODOLOGIA

Os artigos sobre doenças sistêmicas do tecido conjuntivo (DSTC), foram obtidos na base de dados Web of Science no período de maio a dezembro de 2022, bem como MEDLINE/PubMed, ScienceDirect, SciELO, LILACS e Cochrane e Google Scholar. Os artigos foram selecionados a partir de uma leitura prévia dos resumos ou artigos completos, quando não se obtinha as informações necessárias nos resumos. No decorrer da leitura os artigos não associados ao tema de estudo foram eliminados realizando-se triagens com a finalidade de comparar os respectivos pontos propostos, utilizados e discutidos por cada autor dentro de cada escopo.

Trata-se de um estudo analítico, retrospectivo e ecológico de série espaço-temporal, construído com base nos dados originários do departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) na plataforma TABNET, especificamente na área sobre procedimentos hospitalares do SUS. O estudo engloba os códigos CID-10 M30-M36.

Os dados sobre as doenças sistêmicas do tecido conjuntivo, foram selecionados para todas as regiões do Brasil – Sul, Suldeste, Norte, Nordeste e Centro-Oeste, com triagem para os períodos de 2019 (janeiro, fevereiro, março, abril, maio, junho, julho, agosto, setembro, outubro e novembro) antes da pandemia de COVID-19 e na vigência da COVID-19 2020 e em 2021 (janeiro, fevereiro, março, abril, maio, junho, julho, agosto, setembro, outubro e novembro). A escolha dos meses semelhantes para ambas os períodos, procura estabelecer uma estratégia de similaridade temporal para o levantamento da ocorrência.

Foi aplicada pesquisa com filtro para a publicação de trabalhos nos últimos 10 anos. A busca bibliográfica foi realizada por tópicos que incluem o título, resumo e palavras-chave do autor utilizando-se as seguintes combinações de palavras: ‘Covid 19’, ‘Covid 19 e Doenças sistêmicas do tecido conjuntivo’, ‘Doenças autoimunes’, ‘Covid 19 e Doenças autoimunes’, ‘tratamento farmacológico’.

A análise foi conduzida para obter as seguintes informações:

- 1) Número de artigos;
- 2) Categoria do estudo desenvolvido;
- 3) A taxa de pessoas acometidas no decorrer do ano de 2019 (janeiro, fevereiro, março, abril, maio, junho, julho, agosto, setembro, outubro e novembro), para todas as regiões do Brasil, com valores em porcentagem (%);
- 4) A taxa de pessoas acometidas no decorrer do ano de 2020 e 2021, (janeiro, fevereiro, março, abril, maio, junho, julho, agosto, setembro, outubro e novembro) para todas as regiões do Brasil com valores em porcentagem (%);
- 5) Total de pacientes internados por Região de estudo;
- 6) Abordagem relacionadas ao tipo de terapia medicamentosa.

Quanto a análise dos resultados, esse foi trabalhado com a Estatística Descritiva básica, que apresenta valores de máximo, mínimo e médio para as variáveis analisadas. Foram realizadas as análises dos dados e averiguadas as taxas em porcentagem.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos artigos levantados nas bases de dados de pesquisa da Web of Science, foram selecionados 200 artigos, cujo assunto se reportava à algum tipo de morbidade do Sistema conjuntivo. Foram selecionados os estudos mais recentes e pertinentes ao tema escolhido. Após leitura e seleção os artigos foram classificados por categorias com porcentagem de 61,0% para Artigos de Revisão; 11,0% Dissertação de Mestrado; 5,5% Relato de caso; 5,5% relacionado a Boletim Informativo; 5,5% Portaria do Ministério da Saúde; 5,5% de pesquisa inédita.

Ao se analisar os dados obtidos no DATASUS, observou-se que no ano de 2019 nas cinco regiões do Brasil, foram efetuadas (Tabela 1), um total de 7842,0 internações com pacientes que apresentaram algum tipo de doença relacionada ao DSTC. As médias mensais variaram para cada época do ano. A menor média mensal foi constatada no decorrer do mês de março com 121 pacientes internados e 143,4 no mês de outubro. Essas médias, declinaram nos meses seguintes ao nível de 129,6 e 135,2 para novembro e dezembro respectivamente.

Os valores máximos, ficaram estabelecidos na Região Sudeste para todos os meses averiguados. Quanto aos valores mínimos, esses foram listados todos os meses do ano de 2019, na Região Norte. Para a Região Centro-Oeste, o valor mínimo total foi de 34,0 internações em abril, enquanto que o maior número de pessoas com essas morbidades foi verificado no mês de agosto (51,0), segundo dados obtidos no DATASUS-TBNET (BRASIL, 2022b).

Tabela-1: Valores de média, Máximo e Mínimo para a Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação das diferentes Regiões do Brasil, no decorrer do ano de 2019, para Doenças sistêmicas do tecido conjuntivo. DATASUS-TABNET (BRASIL, 2022b). Anápolis-GO, 2023.

Ano de 2019													
Região	jan.	fev.	mar.	abr.	mai.	jun.	jul.	agost.	set.	out.	nov.	dez.	Total
Norte	26	24	31	26	22	38	31	20	31	37	30	33	349
Nordeste	187	163	162	193	195	159	189	182	181	192	184	185	2172
Sudeste	325	332	276	310	318	300	319	304	275	342	308	310	3719
Sul	91	95	95	86	84	84	88	95	99	102	90	108	1117
Centro-Oeste	39	41	41	35	34	40	46	51	38	44	36	40	485
Total	668	655	605	650	653	621	673	652	624	717	648	676	7842
Média mensal	134	131	121	130	131	124	135	130	125	143	130	135	1568
Máximo	325	332	276	310	318	300	319	304	275	342	308	310	3719
Mínimo	26	24	31	26	22	38	31	20	31	37	30	33	349

Fonte: Dados originais: (Datusus, 2022).

No contexto do trabalho realizado, em estudo no Distrito Federal (GEBER JÚNIOR et al., 2016) salientam que de 2014 a 2016 foram registradas 598 internações, que correspondeu a 0,09% de todas as internações e 3,74% das internações por doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo. O gênero feminino respondeu por 82,4% das internações. A faixa etária 20-49 anos concentrou 80% das internações. O tempo médio de permanência hospitalar foi de 11,3 dias. Os atendimentos de urgência equivalem a 75,5% dos atendimentos. A Taxa de mortalidade foi de 2,34%, sendo registrados 14 óbitos. O custo total das internações foi de 344 mil reais. Esses dados são importantes pois, oferecem subsídios para uma programação mais efetiva quanto ao tratamento farmacológico para com os pacientes e até mesmo o auxílio na programação de assistência farmacológica junto ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Algumas doenças do tecido conjuntivo são por vezes mais difíceis de serem diagnosticadas, dado sua rara ocorrência. É o que relata Fernandes et al. (2019). Segundo esses autores, uma das causas mais comuns da glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) é a glomerulonefrite crescêntica (GNC) pauci-imune. A GNRP pode estar associada a doenças sistêmicas, mas são poucos os relatos de caso que descrevem sua associação com doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). Os autores concluem sobre o papel crucial do exame clínico

detalhado, dos marcadores sorológicos e da presença de um nível elevado de suspeita para se chegar a um diagnóstico incomum que, por vezes, é desconsiderado. Não há protocolo de tratamento para essa patologia, mas a avaliação cuidadosa do acometimento dos órgãos e de sua gravidade devem guiar a melhor estratégia terapêutica.

Quando se analisa as informações obtidas nos artigos levantados, percebe-se a importância do levantamento de dados que disponibilizam mais informações sobre a prevalência de DSTC, em cada região do Brasil. Ao se avaliar os dados de 2020, é possível perceber que (Tabela 2), um total de 6356 internações com pacientes que apresentaram algum tipo de doença relacionada ao DSTC. As médias mensais foram variáveis. Elas estiveram entre 43 e 68 entre os meses de dezembro e abril; enquanto que de 117 a 127 pacientes, nos meses de janeiro e fevereiro. Em 2019 essas médias foram de 121 (março), e 143 (outubro), diminuído a medida que o ano foi passando 129,6 e 135,2 (novembro e dezembro). Houve diminuição na taxa da maior média do ano de 2019 e 2020, estabelecendo-se em 13%.

Os valores máximos para todos os meses do ano de 2020, foram constatados para a Região Sudeste. Nessa Região o número de paciente com DSTC, foram de 299 em janeiro, 298 em agosto e 282 em setembro. Os menores valores, também em 2020 à semelhança de 2019, foram na Região Norte do País. Esses valores para essa Região variaram de 3 (três) em dezembro, para 25 em junho e outubro. São muitas as explicações para os dados maiores na Região Sudeste. Uma delas é o maior número de pessoas habitam essa Região, cuja população estava em 89.632.912 habitantes em 2021 (IBGE, 2021). Já na Região Norte esse contingente foi de 16.318.163 habitantes; Nordeste de 58.907.144; Sul (27.731.644), Centro Oeste (14.423.952) e o Distrito Federal. Outro fator, pode estar relacionado a infraestrutura com maior número de Unidades de Saúde disponíveis para a população. Esse fato contribui para que possa haver mais locais de assistência ao portador da DSTC. Todavia, esse estudo não pretende exaurir as hipóteses ou, aponta-las de forma contundente, mas sim, servir como subsídios para novas pesquisas e estudos na área.

Tabela-2: Valores de média, Máximo e Mínimo para a Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação das diferentes Regiões do Brasil, no decorrer do ano de 2020, para Doenças sistêmicas do tecido conjuntivo. DATASUS-TABNET (BRASIL, 2022b). Anápolis-GO, 2022.

Ano de 2020													
Região	jan.	fev.	mar.	abr.	mai.	jun.	jul.	agost.	set.	out.	nov.	dez.	Total
Norte	23	23	16	17	13	20	25	17	17	25	14	3	232
Nordeste	182	184	156	114	123	134	127	161	150	124	102	57	1826
Sudeste	299	268	233	139	195	231	271	298	282	248	200	116	3001
Sul	80	78	75	40	67	66	67	68	89	73	65	28	882
Centro-Oeste	51	30	35	30	32	34	23	24	33	37	27	12	415
Total	635	583	515	340	430	485	513	568	571	507	408	216	6356
Média mensal	127	117	103	68	86	97	103	114	114	101	82	43	1271
Máximo	299	268	233	139	195	231	271	298	282	248	200	116	3001
Mínimo	23	23	16	17	13	20	23	17	17	25	14	3	232

Fonte: Dados originais: (Datusus, 2022).

Ao se avaliar os dados obtidos no presente estudo, constata-se que os índices são variáveis por região. Isso pode acontecer pois, fatores como taxa de população acometida, recursos aplicados em saúde e demandas orçamentárias e a dificuldade de um diagnóstico preciso, podem estar contribuindo para esse resultado. Segundo Corrêa et al. (2019) a Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) é uma doença autoimune crônica composta por um misto de quatro doenças: Lúpus Eritematoso Sistêmico, Esclerose Sistêmica, Dermatomiosite/Polimiosite e Artrite Reumatóide. Por se tratar de uma combinação de doenças autoimunes o diagnóstico é bastante complexo. Atualmente existem quatro combinações sugeridas por diferentes autores para a realização de um diagnóstico preciso, são eles: Kasukawa, Alarcón-Segovia e Villareal, Kahn e Appeboom e Sharp. Desde a sua descoberta em 1972 por Sharp, passaram-se 46 anos e até a presente data, não existe um consenso de qual critério deve ser usado para o diagnóstico correto e eficiente desta doença. A baixa relação de interações observadas a partir da ferramenta (CORRÊA et al., 2019).

Muitas terapias estão disponíveis para pacientes com artrite reumatóide (AR), enquanto as terapias biológicas têm efeitos limitados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de Sjögren primária (pSS). Em ambos os casos, biomarcadores que predizem a resposta ao medicamento seriam muito úteis para orientar os médicos em sua escolha. O uso de novas técnicas de citometria de fluxo, como a tecnologia de citometria de massa de célula única, também pode ajudar a encontrar biomarcadores confiáveis no futuro, desta forma, serão necessários para fornecer modelos preditivos para resultados clínicos (SCHREIBER, et al., 2017).

As terapias de tratamento são relevantes pois, contribuem para a melhora a qualidade de vida do paciente. Isso contribuindo para que esses, possam realizar seus tratamentos e garantir um desempenho normal de suas atividades laborais. Ainda na abordagem da avaliação, foram totalizadas 6593 internações por DSTC no ano de 2021 em todo o país. Constata-se um acréscimo no registro do DATASUS de 237 pacientes que procuraram o serviço de saúde nesse ano em relação ao ano anterior. É interessante abordar que nesse mesmo período, e no primeiro semestre, ainda havia a pandemia da COVID – 19 e que esta estava em acomentimento pelo aparecimento de novas cepas de infecção (FIOCRUZ, 2021). Nesse período, o maior índice de internação foi verificado para a Região Sudeste com 3089 internações; enquanto que para o Nordeste foi de 1869; Norte foi de 272, o menor índice; Região Sul foi de 932 e Centro Oeste com 431 casos. Houve aumento nos índices de casos a partir de julho (Sudeste-295); na Região Sul, os maiores índices foram em setembro, outubro e novembro com 97,0, 98,0 e 94,0 internações respectivamente. No Norte e Centro-Oeste foram atendidos e internados 43,0 e 48,0 pessoas respectivamente.

Tabela-3: Valores de média, Máximo e Mínimo para a Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação das diferentes Regiões do Brasil. No decorrer do ano de 2021, para Doenças sistêmicas do tecido conjuntivo. DATASUS-TBNET (BRASIL, 2022b). Anápolis-GO, 2022.

Ano de 2021													
Região	Jan.	Fev.	Mar.	Abr.	Mai.	Jun.	Jul	Agos	Set.	Out.	Nov.	Dez.	Total
Norte	13,0	19,0	14,0	26,0	27,0	10,0	28,0	21,0	30,0	17,0	24,0	43,0	272,0
Nordeste	127,	176,	156,	155,	143,	151,	149,	165,	144,	147,	188,	168,	1869,
Sudeste	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sul	284,	213,	228,	227,	252,	218,	295,	251,	275,	280,	295,	271,	3089,
Cent.Oeste	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	89,0	73,0	61,0	63,0	48,0	67,0	78,0	77,0	97,0	98,0	94,0	87,0	932,0
	44,0	29,0	39,0	35,0	36,0	42,0	37,0	28,0	25,0	37,0	31,0	48,0	431,0
	557,	510,	498,	506,	506,	488,	587,	542,	571,	579,	632,	617,	6593,
	0												
Média mensal	111,	102,		101,	101,		117,	108,	114,	115,	126,	123,	1318,
	4	0	99,6	2	2	97,6	4	4	2	8	4	4	6
Máximo	284,	213,	228,	227,	252,	218,	295,	251,	275,	280,	295,	271,	3089,
Mínimo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	13,0	19,0	14,0	26,0	27,0	10,0	28,0	21,0	25,0	17,0	24,0	43,0	272,0

Fonte: Dados originais: (Datusus, 2022).

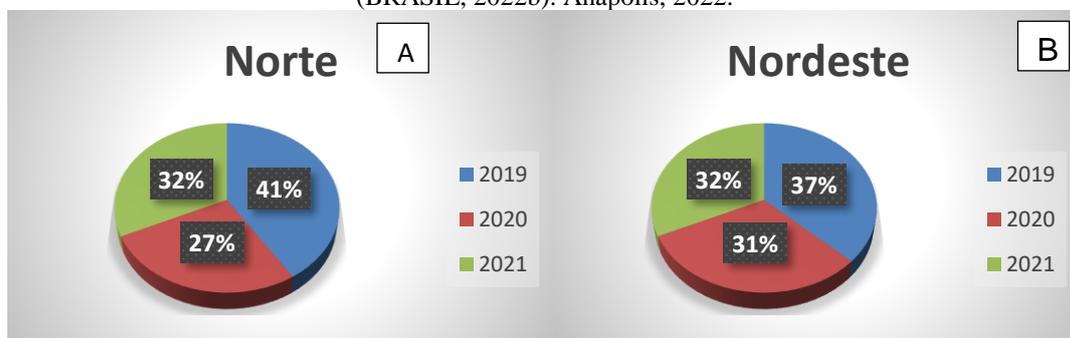
As doenças reumáticas relacionadas ao sistema conjuntivo podem trazer diversos tipos de sintomas e transtornos para o paciente. Entender o processo e o mecanismo fisiológico está dentro do escopo necessário para tentar oferecer ao paciente, melhor qualidade de vida. Dentro dessas comorbidades, relata-se que a síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune que afeta mais frequentemente mulheres entre 30 e 50 anos de idade. A síndrome de Sjögren é

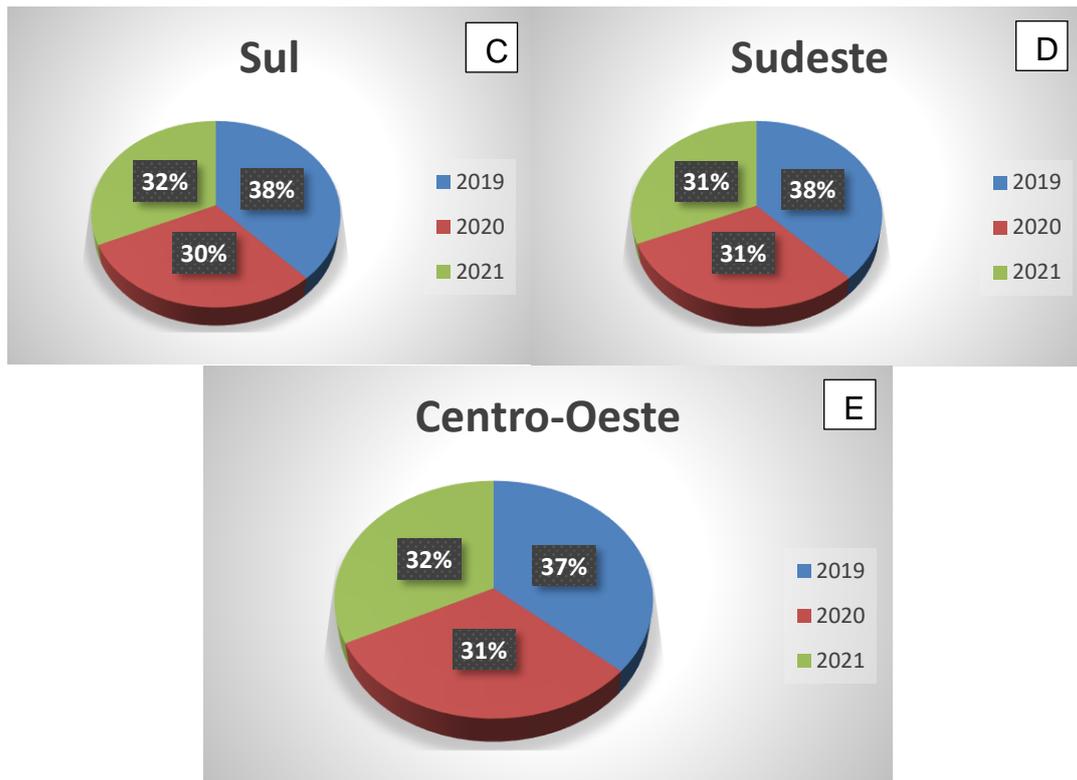
frequentemente subdiagnosticada. A causa da síndrome de Sjögren é atualmente desconhecida, no entanto, uma teoria prevalente é que certos fatores genéticos associados a um estímulo ambiental desencadeiam a doença (FREIGE; FORD, 2020). Jaskólska et al. (2020) estudando a prevalência para descrever o fenótipo das neuropatias periféricas em pacientes com SS. Observaram que trinta e seis pacientes (72%) preencheram os critérios para o diagnóstico de neuropatia. A síndrome do túnel do carpo (54%) e a neuropatia sensório-motora axonal (22%) foram as mais comuns.

Pode se constatar (Figura 1-A) na Região Norte que no desmembramento percentual dos anos analisados, houve queda importante saindo dos 41,0% em 2019, passando para 27,0% em 2020. Houve aumento em 2021 para 32,0%, mas ainda assim, manteve distância menor em 9,0%, em relação a 2019. Esses dados revelam talvez, que as restrições e o temor da contaminação pelo COVID 19 por exposição ao sair de casa, colocou possíveis portadores de doenças do tecido conjuntivo em alerta, evitando esse paciente, de se colocar em situações de risco de contaminação uma vez que o tratamento da DSTC pode deixar o paciente mais sujeito ao contágio por sua imunossupressão via tratamento medicamentoso.

Em 2020 (Figura 1-B), ano do começo da COVID 19, as internações por doenças sistêmicas do tecido conjuntivo, também nas demais regiões do país, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste, diminuíram se comparadas ao ano de 2019, último antes da pandemia de COVID-19. Na Região Nordeste os índices foram de 37,0% (2019); 31,0% (2020) e 32,0% em 2021. Essa região também apresentou diminuição no índice de internações no decorrer de 2020 em 6,0%; em 2021 esse índice foi de 7,0%.

Figura-1: Número de internações por doenças do tecido conjuntivo nas diferentes regiões do Brasil: A) Norte; B) Nordeste; C) Sul; D) Sudeste; E) Centro-Oeste, nos anos de 2019, 2020 e 2021, segundo o DATASUS-TBNET (BRASIL, 2022b). Anápolis, 2022.





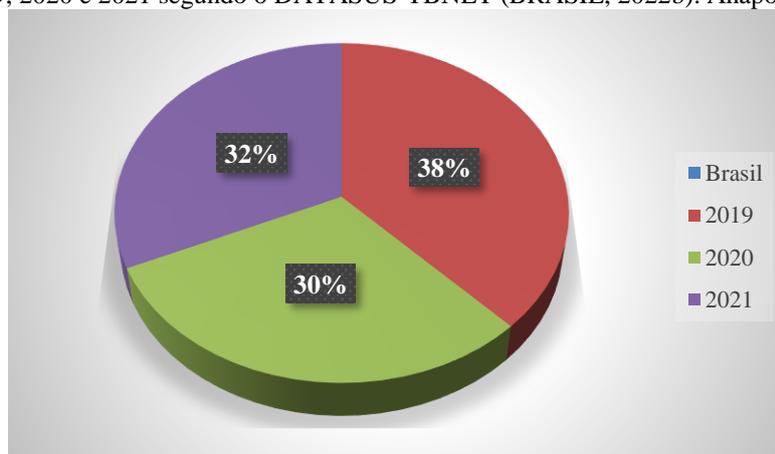
Na Região Sul e Sudeste, em 2019 o índice de internações foi de 38,0%. Já em 2020 foi de 31,0% (Sul) e 30,0% (Sudeste) e 2021 de 32,0% e 31,0%, respectivamente. Ouve diferença nos índices de internações entre 7,0% e 6,0% nos anos de 2019 e 2020 e 2019 e 2021 para a região Sul do país. Quanto a Região Sudeste, os índices foram semelhantes aos da Região Sul na vigência dos anos analisados. Na Região Centro-Oeste os pacientes procuraram o sistema de saúde na proporção de 37,0% em 2019, 32,0% em 2020 e 31,0% em 2021. Esses dados também se assemelham às demais Regiões do Brasil quando se analisa a proporção de procura por tratamento com visível queda na procura pelos serviços de saúde de pessoas com doenças autoimunes, sobretudo no ano de 2020, ano que foi diagnosticada a COVID 19.

As comorbidades sistêmicas, também foram alvo de estudos de Breis et al. (2021). Esses profissionais, fizeram um estudo de Revisão sobre glicoproteína de oligodendrócitos de mielina (MOG) e Lupus Eritematoso sistêmico (LES), bem como a atuação dos seus anticorpos e concluíram que não se sabe muito sobre a associação de MOGAD e LES (Lupus Eritematoso sistêmico). MOG-IgG foi detectado em um subgrupo de pacientes com LES com NMOSD negativo para AQP4-IgG em alguns estudos, mas não em outros. A prevalência de NPSLE é maior em anti-Sistema Nervoso (anti-SN) pacientes positivos para anticorpos, e NPSLE é ainda mais frequente quando esses anticorpos anti-NS são anti-MOG-IgG. Além disso, a frequência de anticorpos anti-MOG é maior no NPSLE desmielinizante do que no NPSLE sem

desmielinização. No entanto, nem todos os indivíduos NPSLE apresentou o achado de soropositividade MOG-IgG. Embora alguns autores possam argumentar que existe uma possível sobreposição entre essas doenças (principalmente NPSLE e NMOSD, que compartilham um padrão de desmielinização semelhante). Uma terceira, doença distinta também pode ser possível devido à predisposição autoimune, ressalta esse estudo. Em estudo sobre ocorrência de lúpus no Brasil Tedde-filho et al. (2021), salientam que a maior predominância foi do sexo feminino nos pacientes internados, com idade média de 32 anos. Também foi observado que a etnia com maior prevalência nas internações de LES é a parda, com 40% dos casos.

É possível constatar na Figura 2 que os índices de internações por DSTC registradas pelo DATASUS no país inteiro, foram diferentes para cada período analisado. Foi observado índice 38,0% em 2019; 30,0% em 2020 e 32,0% em 2021. Houve um declínio de 8,0% de pacientes internados no decorrer do ano do advento da pandemia de COVID-19. E de 6,0% comparando-se 2019 e 2021. No ano de 2019 foram registradas 7.842 internações no Brasil por DSTC. Em 2020 (Figura 2), período em que houve o aparecimento da COVID 19, as internações pelas doenças autoimunes, nas demais regiões do país foram de 6.356, observando que houve diminuição se comparadas ao ano de 2019, último antes da pandemia de COVID-19. Em 2021, houve 6.593 internações, o que representa aumento de 3,21% em relação ao ano anterior (2020). Comparando o ano de 2021, com o no de 2019, a redução foi de 1249,0 internações, com redução de internações com índice de 15,9%.

Figura-2: Número total de internações por doenças do tecido conjuntivo nas diferentes regiões do Brasil nos anos de 2019, 2020 e 2021 segundo o DATASUS-TBNET (BRASIL, 2022b). Anápolis, 2022.



Dentro da abordagem do presente trabalho, esse estudo permite e pode complementar informações sobre doenças autoimunes, no que tange a população acometida por esses

problemas e que muitas vezes não tem uma doença autoimune, mas, duas ou mais. Alertando sobre o diagnóstico da sobreposição das doenças do tecido conjuntivo, Correia et al. (2021) relatam um caso de doença com síndromes de sobreposição: dermatomiosite; lúpus eritematosos sistêmicos; e artrite reumatoide. O caso foi averiguado em um homem branco de 55. Os dados laboratoriais mostraram positividade para fator antinuclear sérico, autoanticorpos anti-dsDNA, anti-Ro e anti-La e hipocomplementemia. O diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi estabelecido (SLICC, 2021 segundo CORREIA et al., 2021) e o paciente recebeu glicocorticóide, hidroxicloroquina e drogas imunossupressoras com bom resultado. Após um ano, o paciente desenvolveu poliartrite simétrica isolada. A radiografia de mão revelou lesões ósseas erosivas e os dados laboratoriais mostraram anticíclicos positivos peptídeos citrulinado; portanto, foi definido o diagnóstico de artrite reumatoide (ACR/EULAR, 2010, segundo CORREIA et al., 2021). Seis meses depois, o paciente apresentou novas lesões cutâneas compatíveis com sinal de Gottron e fraqueza muscular predominantemente proximal dos membros com níveis séricos de creatina fosfoquinase (< 1700 U/L). Ao diagnóstico, o paciente recebeu pulsoterapia com metilprednisolona (3 g) e várias drogas imunossupressoras e rituximabe. Esta última droga promoveu a remissão total da doença. Durante todo o processo, o paciente também começou gradativamente a queixar-se de xerofthalmia e xerostomia, sem definir diagnóstico de síndrome de Sjögren.

Em estudo sobre a esclerodermia Cardoso et al. (2017) abordam o caso de uma criança que apresentava esclerodermia localizada do subtipo em placa. Segundo os autores, essa é uma doença de etiologia desconhecida, que envolve o tecido conjuntivo e se caracteriza por endurecimento da pele devido a fibrose. Divide-se em esclerodermia sistêmica (CID: M34) e localizada (morfeia). A morfeia clinicamente se subdivide em 5 formas: em placas ou circunscrita; em gotas; linear ou em golpe de sabre; disseminada ou generalizada e profunda. Os autores relatam que foi iniciado tratamento com propionato de clobetasol 0,05%, com melhora significativa das lesões dermatológicas, apresentando atualmente apenas hiperpigmentação e atrofia residual.

3.1 TERAPIA MEDICAMENTOSA: ABORDAGEM DE TRATAMENTOS TERAPEUTICOS BIOLÓGICOS E NÃO BIOLÓGICOS

A eficácia e a segurança do anifrolumabe, um antagonista do receptor de interferon tipo I (IFN), em um estudo de fase IIb, controlado por placebo em adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave. Os autores concluíram que o anifrolumabe reduziu substancialmente a atividade da doença em comparação com o placebo em vários desfechos

clínicos em pacientes com LES moderado a grave (FURIE et al., 2017). O Saphnelo (anifrolumabe), é um medicamento é indicado para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave, positivo para autoanticorpos, em adição à terapia padrão (ANVISA, 2022).

Nessa linha de pensamento, Tomé et al. (2021) observaram que os biossimilares têm sido novas opções terapêuticas para doenças imunomediadas, principalmente por apresentarem melhor desempenho farmacoeconômico. O Remsima é um biossimilar do infliximabe aprovado pelo Comitê da Agência Europeia de Medicamentos em setembro de 2013 e pela US Food Drug Administration em abril de 2016 para todas as indicações de produtos originais. No Brasil, seu uso foi liberado em 2017, foi imposto o uso no Sistema Único de Saúde (SUS) no estado do Espírito Santo, em substituição ao Remicade para as indicações Takayasu arterite, sarcoidose, doença de Behçet e uveíte em 2019. Os autores concluíram que a mudança automática do tratamento biológico não foi benéfica e foi associada a mais eventos adversos, falhas terapêuticas e consumo de medicamentos. Esses estudos são importantes pois, podem colocar à disposição da área, mais informações para a tomada certa de decisão no decorrer do processo avaliativo.

Tjarnlund et al. (2018) avaliaram os efeitos do abatacept na atividade da doença e nas características da biópsia muscular de pacientes adultos com dermatomiosite (DM) ou polimiosite (PM). Os pacientes receberam esse fármaco via intravenoso. Neste estudo piloto, o tratamento de pacientes com DM e PM com abatacept resultou em menor atividade da doença em quase metade dos pacientes. Em pacientes com biópsias musculares repetidas, uma frequência aumentada de Tregs Foxp3+ sugere um efeito positivo do tratamento no tecido muscular.

Costa et al. (2021) em revisão Bibliográfica de artigos que contemplam hemartrose por hemofilia grave e descreve as formas de tratamento e prevenção das hemartroses em pacientes hemofílicos graves. Nesse sentido, os autores concluíram que o uso de emicizumabe, anticorpo monoclonal biespecífico de aplicação subcutânea, demonstrou ser eficaz na profilaxia e tratamento de sangramentos com boa segurança e tolerabilidade. Esses autores concluíram que o tratamento fisioterapêutico com técnicas manuais em pacientes com artropatia hemofílica de joelho e cotovelo apresentou resultados positivos, coordenação motora, amplitude de movimento e atenção a dor.

Realizando uma investigação prospectiva e duplo-cega de tiosulfato de sódio intralesional versus solução salina normal no tratamento da calcinose cutânea distrófica Winter et al. (2020) realizaram estudo em que utilizaram introdução de solução salina normal ou

tiosulfato de sódio a 0,1 mL/cm² em lesões no início do estudo e no acompanhamento de 1 e 2 meses. Nesse estudo, eles obtiveram apenas 1 resposta positiva num total de 4. Nossos resultados destacam a necessidade de um estudo mais aprofundado do sódio tratamento com tiosulfato para calcinose distrófica. Os autores argumentam que é necessário novos e amplos estudos para sedimentar a pesquisa pois, este foi um pequeno estudo de centro único com diversidade demográfica limitada e um curto período de acompanhamento. Apenas indivíduos com calcinose cutânea distrófica foram incluídos e os indivíduos receberam apenas 3 injeções mensais de tiosulfato de sódio.

A calcinose presente em até 40% quando se avaliam os pacientes com esclerose sistêmica e dermatomiosite. Foi avaliado o efeito do Tiosulfato de Sódio 10% intradérmico no tratamento de calcinose. Incluíram-se 7 pacientes em acompanhamento ambulatorial, sendo um com dermatomiosite e 6 com esclerose sistêmica. Foram realizadas aplicações intradérmicas de tiosulfato de sódio 10%, em média 0,9 mL por aplicação e a cada 19 dias, sendo que o número de aplicações variou de 2 a 8 aplicações/paciente. A utilização do tiosulfato na calcinose mostrou redução no nível de dor medido pelo EVA, apesar desta diferença não ser estatisticamente significativa ($p = 0,109$). Não houve melhora no HAQ, SF-12 e no tamanho das calcinoses. Observar no estudo ausência de eficácia de tiosulfato de sódio 10% intradérmico no controle da dor, na melhora funcional e na tentativa de redução da calcinose (TONIAL et al., 2017).

Nessa Abordagem que está estabelecida Pelo Ministério Da Saúde em que aprova a Portaria Conjunta Nº 16, de 10 de agosto de 2022, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Sistêmica, o Tratamento medicamentoso das manifestações pulmonares em ES neste Protocolo, a ciclofosfamida é considerada a primeira linha terapêutica nas manifestações pulmonares da ES. Assim, os benefícios esperados com o uso da ciclofosfamida são a redução do declínio da função pulmonar e melhora da qualidade de vida. A azatioprina pode ser uma opção de tratamento para pacientes que apresentam hipersensibilidade à ciclofosfamida. No estudo, não houve efeitos adversos graves em ambos os grupos. O benefício esperado com o uso da azatioprina é a possível redução do declínio da função pulmonar (BRASIL, 2022).

4 CONCLUSÃO

Nas condições em que se realizou esse estudo conclui-se que:

Foram utilizados para o presente estudo, 200 artigos relacionados a DSTC;

Quanto a categorização, 61,0% dos artigos encontrados e selecionados foram Artigos de Revisão;

Houve redução do índice de pacientes internados por Doenças Sistemicas do Tecido Conjuntivo em todas as regiões do Brasil, por ocasião da pandemia de COVID-19 a partir de 2020, se estendendo pelo ano de 2021;

A região com maior contingente de internação por DSTC foi região Sudeste com 3719,0 em 2019; 3001,0 em 2020 e 3089,0 em 2021;

Os tratamentos dependem da avaliação individual e diagnóstico da doença e incluem terapêutica biológica e não biológica.

5 CONCLUSÕES

Nas condições em que se realizou esse estudo conclui-se que:

Foram utilizados para o presente estudo, o estudo de 200 artigos;

Quanto a categorização, 61,0% dos artigos selecionados foram Artigos de Revisão;

Houve redução do índice de pacientes internados por Doenças Sistemicas do Tecido Conjuntivo em todas as regiões do Brasil, por ocasião da pandemia de COVID-19 a partir de 2020, se estendendo pelo ano de 2021;

A região com maior contingente de internação por DSTC foi região Sudeste com 3719,0 em 2019; 3001,0 em 2020 e 3089,0 em 2021;

Os tratamentos dependem da avaliação individual e diagnóstico da doença e incluem terapêutica biológica e não biológica.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **O Saphnelo (anifrolumabe): Novo Registro**. Ministério da Saúde. Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/saphnelo-anifrolumabe-novo-registro>. Acesso em: 20 de nov de 2022.

BRASIL - Ministério da Saúde Secretaria de Atenção Especializada à Saúde Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde **Portaria Conjunta Nº 16**, de 10 de agosto de 2022c. Acesso em: 10 de dez. de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portariaconjunta-n-16-pcdt-de-esclerose-sistematica.pdf>.

BRASILa. BIBLIOTECA NACIONAL DA SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **OMS divulga Nova Classificação Internacional de Doenças**. Acesso em: 21 de out. de 2022. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/organizacao-mundial-da-saude-divulga-nova-classificacao-internacional-de-doencas/#:~:text=A%20Classifica%C3%A7%C3%A3o%20Internacional%20de%20Doen%C3%A7as,doen%C3%A7as%20e%20causas%20de%20morte>.

BRASILb, Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS**. Informações de Saúde, Sistema de Informações: Morbidade hospitalar. Disponível em <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/morbidade-hospitalar-do-sus-sih-su>. Acesso em 28 de out. de 2022.

BREIS, C. L.; SCHLINDWEIN, A. M. M.; PASTOR BANDEIRA, I.; MAQUIAVEL FONTANA, T.; FIUZA PAROLIN, L.; WEINGRILL.; KLEINPAUL VIEIRA, R. G.; GONÇALVES, V. M. MOG-IgG-associated disorder and systemic lupus erythematosus disease: Systematic review. *Lupus*. 2021 Mar;30(3):385-392. doi: 10.1177/0961203320978514. **Epub** (PubMed) 2020 Dec 8. PMID: 33290135. Acesso em: 02 de jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290135>.

CARDOSO, L. F. R.; BEZERRA, M. O. L.; SOARES, M. C. A.; MOREIRA, I. M.; CARDOSO, I. F. R.; MENDONÇA, I. S. M. "Esclerodermia Em Placa: Relato De Caso." *Revista De Saúde (Vassouras)* 8.1 (2017): 41-54. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Jan 21. CADTH Rapid Response Reports.

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; ALEEM, A.; DULEBOHN, S. C.; DI NAPOLI, R. **Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)**. 2022 Jun 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32150360.

COSTA, F. V.; CORDEIRO, M. E. C.; ANTUNES, M. C.; SILVA, R. L. Tratamento de Hemartroses em Pacientes Hemofílicos Graves. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**. V. 43, Supplement 1, 2021, Page S233, ISSN 2531-1379, <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.394>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921005411>).

CORREIA, B. L.; MISSE, R. G.; ALEXANDRE MOURA DOS SANTOS, A. M DOS.; BORGES, I. B. P.; SHINJO, S. K. Overlapping syndromes of dermatomyositis; systemic lupus

erythematosus; and rheumatoid arthritis: A case report. *Muscular Diseases. Complementary And Alternative Therapies. Anais...Congresso Brasileiro de Reumatologia*. 2021. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/downloads/anais2021/1741.pdf>. Acesso em 22 de nov. 2022.

CORRÊA, A. B.; OIVEIRA, M. S.; PERES, A. A evolução do diagnóstico da doença mista do tecido conjuntivo Evolution of the diagnosis of mixed connective tissue disease. Artigo de Revisão. **Clin Biomed Res.** 2019;39(1). <https://doi.org/10.4322/2357-9730.87201>. <http://seer.ufrgs.br/hcpa>.

FERNANDES, S.; TEIXEIRA, C.; FALCÃO, L. P.; COSTA, A. C.; RAIMUNDO, M.; SILVA, S.; CARDOSO, J.; ALMEIDA, E. Anca negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis and mixed connective tissue disease: a case study. **J Bras Nefrol.** 2019 Mar 18;42(2):245-249. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0003. PMID: 30897193; PMCID: PMC7427652.

FREIGE, C.; FORD, C. Pilocarpine for Sjögren's Syndrome-Induced Dry Mouth and Dry Eyes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**; 2020 Jan 21. PMID: 33048480. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33048480/>

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. (2021). Boletim. **Observatório Covid-19**. Boletim Extraordinário Covid-19. 30 de junho de 2021. Acesso em: 08 de mai. de 2022. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/observatorio-covid-19>

FURIE, R.; KHAMASHTA, M.; MERRILL, J. T.; WERTH, V. P. ; KALUNIAN, K.; BROHAWN, P.; ILLEI, G. G. ; DRAPPA, J.; WANG, L.; YOO, S. CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Feb;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962. PMID: 28130918; PMCID: PMC5299497. **PubMed Wiley Online Library** Todos os periódicos Wiley.

GEBER JÚNIOR, J. C.; BORGES, B. D. C.; BATISTA, L. P.; SILVA, R. F. A.; CARVALHO, R. H. L. DE .; PETERLE, V. C. U. Morbidade Hospitalar Por Doenças Sistêmicas do Tecido Conjuntivo em Adultos no Distrito Federal no Período 2012 - 2016, **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, Supplement 1, 2017, p.e S123, ISSN 0482-5004, <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2017.07.094>.

JASKÓLSKA, M.; CHYLIŃSKA, M.; MASIĄK, A.; SIEMIŃSKI, M.; ZIĘTKIEWICZ, M.; CZUSZYŃSKA, Z.; SMOLEŃSKA, Ż.; ZDROJEWSKI, Z. NEURO-SJÖGREN: Uncommon or underestimated problem? *Brain Behav.* 2020 Aug;10(8):e01665. doi: 10.1002/brb3.1665. **Epub** 2020 Jun 25. PMID: 32583978; PMCID: PMC7428478.

SCHREIBER, K.; NOCTURNE, G.; CORNEC, D.; DAIËN, CI. Lymphocytes as Biomarkers of Therapeutic Response in Rheumatic Autoimmune Diseases, Is It a Realistic Goal? **Clin Rev Allergy Immunol.** 2017 Oct;53(2):277-290. doi: 10.1007/s12016-017-8614-7. PMID: 28560621.

TEDDE-FILHO, G.; Nunes, M. S.; Geber-Júnior, J. C.; Darwin-Júnior, W.; Peterle, V. U.; Gomides, A. P. M. Internações hospitalares e mortalidade em pacientes com lúpus eritematoso

sistêmico no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.6, p. 54091-54100 jun. 2021.

TJÄRNLUND, A.; TANG, Q.; WICK, C.; DASTMALCHI, M.; MANN, H.; STUDÝNKOVÁ, J. T.; CHURA, R.; GULLICK, N. J.; SALERNO, R.; RÖNNELID J.; ALEXANDERSON, H.; LINDROOS, E.; AGGARWAL, R.; GORDON, P.; VENCOSKY, J.; LUNDBERG, I. E. "Abatacept in the Treatment of Adult Dermatomyositis and Polymyositis: A Randomised, Phase IIb Treatment Delayed-start Trial." **Annals of the Rheumatic Diseases** 77.1 (2018): 55-62. Web.

TONIAL, A. F.; CATCHART, M. P. M.; SANTOS, T. A. F. G.; AZEVEDO, P. M.; SKARE, T. L.; MARTIN, P. Tiosulfato de Sódio 10% Intradérmico para Tratamento De Calcinose, **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, Supplement 1, 2017, Pages S103-S104, ISSN 0482-5004, <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2017.07.061>. Acesso em: 15 de jul. de 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500417303388>.

WHO-Organização Mundial da Saúde, (2020). Novo Coronavírus (2019-nCoV): relatório de situação, 1. Organização Mundial da Saúde. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760>.

WINTER, A. R.; KLAGER, S.; TRUONG, R.; FOLEY, A.; SAMI, N.; WEINSTEIN, D. Efficacy of intralesional sodium thiosulfate for the treatment of dystrophic calcinosis cutis: A double-blind, placebo-controlled pilot study. **JAAD Int.** 2020 Aug 6;1(2):114-120. doi: 10.1016/j.jdin.2020.07.002. PMID: 34409331; PMCID: PMC8362252.

ZHU, H.; RHEE, J. W.; CHENG, P.; WALIANY, S.; CHANG, A.; WITTELES, R. M.; MAECKER, H.; DAVIS, M. M.; NGUYEN, P. K.; WU, S. M. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. **Curr Cardiol Rep.** 2020 Apr 21;22(5):32. doi: 10.1007/s11886-020-01292-3.