

RHUPUS: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

Arthur Oliveira Pinheiro

Felipe Moura Parreira

Curso: Medicina Período: 11º, Área de Pesquisa: Saúde

Resumo: A síndrome Rhupus é uma sobreposição entre a Artrite Reumatoide (AR) e o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), e cursa com poliartrite simétrica e erosões articulares, associadas a manifestações sistêmicas do Lúpus. A síndrome possui prevalência variável de 0,01 e 2% entre as doenças do tecido conjuntivo e é determinada por fatores genéticos, hormonais e ambientais. Foi realizada uma revisão sobre a síndrome Rhupus, nos trabalhos publicados entre os anos 2002 e 2021, com o objetivo de discussão do tema como meio de reunir informações a fim de auxiliar a prática médica em relação a essa doença incomum. Atualmente, o diagnóstico da Rhupus é estabelecido por meio dos critérios de classificação da Artrite reumatoide e do Lúpus, de forma simultânea, já que ainda não possui critério próprio. Com relação ao quadro clínico, o paciente com Rhupus apresenta maior envolvimento articular quando comparado aos pacientes com AR, além de apresentarem um quadro mais brando de doença sistêmica em comparação com os pacientes com diagnóstico de Lúpus. O tratamento inclui, basicamente, anti-inflamatórios não esteroidais, utilizados com intuito de reduzir os sintomas álgicos, e drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARD), que agem reduzindo a progressão do quadro. Conclui-se que a falta de critérios classificatórios próprios, podem subestimar a incidência dessa patologia. Dessa forma, é necessário o rastreamento do Rhupus em pacientes com acometimento articular já classificado com Lúpus, ou em pacientes com Artrite Reumatoide evoluindo com fator antinuclear com padrão maior ou igual à 1:80.

Palavras-chave: Rhupus. Artrite Reumatoide. Lúpus Eritematoso Sistêmico.

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e a Artrite Reumatoide (AR) são duas patologias inflamatórias autoimunes comumente presentes na população mundial, e possui incidência variável de acordo com a idade e o sexo. No entanto, o acometimento simultâneo das duas patologias, dita Síndrome Rhupus, em um mesmo indivíduo é bastante incomum, com prevalência que varia entre 0,01 e 2%, entre as doenças do tecido conjuntivo (O'DELL, 2014; CROW, 2014; LI *et al.*, 2014).

Por se tratar de uma doença inflamatória autoimune que afeta diversos sistemas do corpo humano, o LES possui como umas das principais manifestações da doença a artrite não erosiva, que acomete cerca de 70 a 80% dos pacientes e pode evoluir com artropatia crônica em aproximadamente 10% dos portadores de LES (DUARTE, 2019). Entretanto, apenas 1% dos pacientes com Lúpus evoluem com uma deformação acentuada da articulação, dificilmente distinguível da artropatia causada pela AR, cujo processo inflamatório é extremamente extenso e gera ruptura da cartilagem e do osso marginal, acometimento da cápsula articular, deformidades e incapacitação articular. Nesses casos, deve ser investigado um quadro de Rhupus (DUARTE, 2019).

A literatura brasileira é bastante escassa de artigos que discutem a Síndrome Rhupus. Assim, é de suma importância um levantamento de dados a respeito dessa patologia, de forma reunir informações para auxiliar os médicos diagnosticarem precocemente e iniciar o tratamento adequado aos pacientes.

Com isso, este trabalho sobre o tema “Rhupus: do diagnóstico ao tratamento”, tem por objetivo descrever os principais aspectos clínicos e diagnósticos acerca da associação das duas síndromes autoimunes, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e a Artrite Reumatoide (AR), de modo a facilitar a identificação de casos de Rhupus precocemente e reduzir a progressão da doença, oferecendo aos pacientes uma melhor qualidade de vida.

2. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado com base em artigos científicos e bibliografias publicadas sobre o tema “Síndrome Rhupus”. Trata-se de uma pesquisa qualitativa, com abordagem exploratória, que busca descrever a síndrome, que cursa com a associação entre a Artrite Reumatoide e o Lúpus, evidenciando sua epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed e *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), por meio dos descritores: “Rhupus”, “Lúpus Eritematoso Sistêmico” e “Artrite Reumatoide”. A partir da leitura criteriosa dos resumos foram eleitos para o referencial teórico deste trabalho 26 artigos publicados em revistas nacionais e internacionais da área da saúde, mais especificamente nas áreas de Reumatologia e Imunologia, sem restrição de idiomas, entre os anos 2002 à 2021, que condizem com o objetivo desta revisão. Foram descartados os trabalhos que destoavam do propósito deste estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO DE DADOS

3.1 Conceitos gerais

A doença foi descrita pela primeira vez entre os anos de 1960 e 1970, por meio da observação de pacientes com Artrite Reumatoide (AR) que evoluíram com manifestações clínicas semelhantes à do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

Atualmente, sabe-se que se trata de uma sobreposição entre essas duas doenças reumatológicas. Descrita por Peter Schur inicialmente em 1971 como “rúpus”, é uma síndrome que preenche os critérios classificatórios tanto da AR quanto do LES (GONCALVES *et al.*, 2014).

Anteriormente, se acreditava que a síndrome Rhupus seria uma subcategoria do Lúpus, entretanto, Amezcua-Guerra *et al.* (2006) concluíram em estudo publicado em 2006 a Rhupus como sendo uma verdadeira sobreposição entre o LES e a AR.

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica autoimunes mais comuns no mundo. Suas manifestações são notadas principalmente nas articulações dos punhos e mãos, podendo, eventualmente, acometer demais articulações sinoviais do corpo humano. Suas manifestações não são exclusivamente articulares, podendo manifestar alterações sistêmicas (PEREIRA *et al.*, 2017).

Já o Lúpus é uma doença autoimune que afeta diversos sistemas no corpo humano, gera dano tecidual pela produção de autoanticorpos, de forma bastante heterogênea e individual em cada paciente, podendo possuir períodos de atividade e remissões ou manter um padrão crônico (CROW, 2014).

3.2 Epidemiologia

Os dados epidemiológicos relacionados ao Rhupus podem ser subestimados devido à ausência de critérios específicos para seu diagnóstico. Na literatura há discrepância na incidência dessa patologia, possuindo uma variação entre 0,01 e 0,2% dos pacientes com artrite. Quando considerada a população com doença do tecido conjuntivo esse número pode chegar até 2% (LI *et al.*, 2014).

Estima-se que a prevalência da AR seja em torno de 0,05 e 1% entre adultos, com uma incidência próxima de 40 casos a cada 100.000 para mulheres e 20 casos a cada 100.000 para homens. Já o LES, por se tratar de um quadro menos comum, possui prevalência aproximada de 124 casos em 100.000 habitantes, com incidência em torno de 1,8 a 7,6 casos em 100.000 pessoas por ano (O'DELL, 2014; CROW, 2014).

De acordo com a literatura, o Rhupus possui maior predominância no sexo feminino, porém o sexo masculino também é afetado (CARRILLO-ÑÁÑEZ, 2012; DUARTE, 2019). Segundo Jing Li *et al.* (2014), essa doença pode acometer indivíduos entre 22 e 86 anos, sendo o pico de incidência próximo aos 29 anos, de forma a possuir um curso médio de duração próximo de 19 anos.

3.3 Etiologia

A etiologia da Rhupus não é bem esclarecida. No entanto, sabe-se que existem fatores genéticos e ambientais diretamente relacionados ao desenvolvimento tanto da Artrite Reumatoide quanto do Lúpus (DUARTE, 2019).

A respeito da Artrite Reumatoide, apesar de não ser bem esclarecida, apresenta forte relação com predisposição genética, foi identificado diversos genes que podem levar ao processo inflamatório da AR, portanto a associação genética mais forte se relaciona com variações no complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II. Entretanto, há também fatores ambientais como infecção viral e o tabagismo que podem desencadear uma resposta autoimune da AR (DUARTE, 2019).

Com relação ao LES se sabe que fatores genéticos, hormonais e ambientais estão atrelados ao seu desenvolvimento. No caso do LES, o fator genético possui importância, mas não demonstra ser suficiente para manifestar a patologia

isoladamente, assim, indivíduos que possuem a susceptibilidade genética para a doença ao interagir com fatores ambientais, passam a apresentar alterações imunológicas que irão desencadear a doença. Entre os fatores ambientais destacam-se as infecções virais pelo Citomegalovírus, Epstein-Barr e o Parvovírus B19; o tabaco e o uso excessivo de álcool; e a exposição à luz ultravioleta, sendo a última, responsável pela exacerbação em cerca de 70% dos pacientes (ENRÍQUEZ MEJÍA, 2013; MESSUTI, 2014). Entre os fatores hormonais estão descritos o uso de contraceptivos com estrógenos ou a terapia de reposição hormonal (SANTOS, 2016).

Os aspectos genéticos do LES estão relacionados com os antígenos leucocitários humanos (HLA) de classe 2, o HLA-DR2 e o HLA-DR3, assim como a deficiência de complemento, principalmente C2. Os genes do MHC, como o HLA-A1, B8 e DR3 também estão intimamente relacionados ao Lúpus, pela resposta dos linfócitos T (ENRÍQUEZ MEJÍA, 2013).

Diversos outros genes podem estar envolvidos como percussor da LES e da AR, são eles: PDCD1, PTPN22, STAT4, TNFAIP3, FCRL3, FCGR2A, PRDM1, IRF5, PTK, BLK e UBE212. De acordo com Duarte (2019) esses genes estão intimamente ligados a atividade imune. Já em relação ao Rhupus os alelos HLA-DR1, HLA-DR2, HLA-DR4 e HLA-DR6 são os mais presentes (DUARTE, 2019).

3.4 Patogenia

As células apresentadoras de antígenos, que são os linfócitos B, as células dendríticas e os macrófagos, tem como função se ligar ao antígeno e apresentá-lo aos linfócitos T, para que seja destruído. Essa resposta é dita fisiológica. Nas patologias autoimunes essa reação fica desregulada e a células apresentadoras de antígenos passam a reconhecer moléculas do próprio corpo como antígenos invasores. Basicamente, essa resposta errática do sistema imune é responsável pelo desenvolvimento de doenças como a AR e o LES (ENRÍQUEZ MEJÍA, 2013).

Com relação à Síndrome Rhupus a patogênese não é totalmente esclarecida, porém, por se tratar de uma associação entre duas doenças autoimunes, o processo de desencadeamento da doença também passa por essa desregulação autoimune (GERLI, 2004; AKPINAR; YALCIN, 2017). Estudos demonstram uma forte relação da doença com a produção de autoanticorpos, papel desempenhado pelo linfócito B. Após a apresentação do complexo antígeno-anticorpo ao linfócito T, esse pode se diferenciar em duas respostas inflamatórias sendo TH1 ou TH2. Na AR existe uma ação predominante de TH1, já na LES é TH2 mediada a mais dominante (GERLI, 2004; AKPINAR; YALCIN, 2017).

Como resultado da atividade TH1 tem-se a produção de interferon gama (IFN- γ), interleucinas 2 (IL-2) e perforinas. O IFN- γ ativa os macrófagos para secretar metaloproteínas que irão degradar o colágeno da matriz extracelular, causando também destruição óssea. Outras citocinas pró-inflamatórias contribuem para essa progressão, como as interleucinas IL-10, IL-12, IL-17 e IL-18 (O'SHEA; MA; LIPSKY, 2002; DUARTE, 2019).

3.5 Quadro clínico

O Rhupus é uma enfermidade que causa poliartrite simétrica e erosões articulares, na sua maioria em pacientes com diagnóstico prévio de Lúpus, com anticorpos específicos positivos, portanto, é possível pacientes abrirem quadro de AR e posteriormente evoluir com LES, ou até mesmo pacientes que classificam em ambos

os critérios já no início da doença. Observa-se o tempo médio de quatro anos entre a evolução do LES e da AR, já quando o paciente inicia com quadro de AR e evolui com LES essa média fica mais próxima aos sete anos. (DUARTE, 2019).

As manifestações da AR podem ser subdivididas em manifestações articulares e extra articulares. A doença tem início, geralmente, com acometimento das articulações metacarpofalangeanas (MCF), interfangeanas proximais (IFP) e metatarsofalangeanas, podendo evoluir com comprometimento de qualquer articulação sinovial pequena, média ou grandes. A primeira alteração é o edema articular que, com o tempo, progride com erosões ósseas e perda do espaço articular, alterações essas que podem ser visualizadas por meio de radiografia do membro afetado (O'DELL, 2014).

Ao exame, em casos mais avançados, é frequente a presença de desvio ulnar das articulações metacarpofalangeanas, alteração conhecida como “deformidade em pescoço de cisne”, e hiperflexão das articulações interfangeanas proximais, também conhecida como “deformidade em botoeira”. Uma das características comuns da AR é que a doença tende a poupar as articulações interfalangeanas distais (O'DELL, 2014).

A figura 1, demonstra edema nas articulações metacarpofalangeana e interfalangeanas proximal, apresentando desvio ulnar dos dedos com deformidade em flexão das articulações interfalangeanas distais.

FIGURA 1 – Alterações articulares do Rhus.



Fontes: CARTAS, 2017, p.239

Já as manifestações extra articulares mais comuns incluem: fadiga, perda ponderal e febre baixa, curso clínico diretamente relacionado ao fator reumatoide e

aos anticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico (ACCP) positivos. A doença cursa com início insidioso de dor de característica inflamatória, edema ou rigidez, perdurando por semanas a meses (O'DELL, 2014). A rigidez articular piora ao repouso e melhora ao movimento, conhecida classicamente como rigidez matinal. Esses sintomas tendem a oscilar entre períodos de atividade e de remissão de doença, podendo em alguns casos, manter evolução crônica sem remissão, situação essa relacionada a quadros mais graves (O'DELL, 2014).

Com a evolução da doença, outros sistemas também podem ser acometidos, vindo o paciente a apresentar alterações cardíacas, pulmonares, oftalmológicas, neurológicas e tegumentares. De acordo com O'Dell (2014), em algumas situações, as características extra articulares podem se desenvolver antes mesmo das articulares.

Já o LES é uma patologia autoimune que envolve praticamente todos os sistemas, de modo causar dano sistêmicos pela resposta imune indevida. A doença geralmente se apresenta sintomas como cefaleia, fadiga, perda ponderal e febre, juntamente com manifestações cutâneas e artralgia generalizada, sendo as duas últimas os principais sinais e sintomas da doença (CROW, 2014).

As lesões do sistema tegumentar estão presentes em cerca de 88% dos pacientes e podem ser de vários tipos. As mais comuns incluem: erupção eritematosa facial, conhecida como “asa de borboleta”; lesões cutâneas discoide; paniculite; lúpus eritematoso cutâneo subagudo e úlceras mucosas. O sistema musculoesquelético também é afetado pela atividade imune patológica, sendo comum a presença de artralgia e artrites não erosivas. Em alguns casos pode ocorrer artrite não erosiva, situação nomeada de artralgia de Jaccoud (CROW, 2014).

A figura 2 apresenta uma paciente com erupção eritematosa facial, observa-se que os sulcos nassolabiais não são afetados.

FIGURA 2 – Paciente com erupção eritematosa facial.



Fontes: BERBERT; MANTESE, 2005, p.124

O LES afeta todos os sistemas do corpo humano, sendo os acometimentos mais prevalentes, fora o cutâneo e o articular, o comprometimento renal por depósito de imunocomplexos; o cardiovascular, gerando quadros de pericardite e nódulos em valvas cardíacas; o pulmonar, causando frequentemente casos de pleurite, e o sistema neurológico com manifestações diversas como por exemplo: meningite asséptica, psicose, convulsão, estado confusional agudo, entre outras (CROW, 2014).

Li *et al.* (2014) realizou uma análise clínica com 56 pacientes com Rhupus que possuíam artrite simétrica, edema nas articulações e alteração radiográficas. Destes 51 apresentavam erosões das articulações em radiografia da mão em perfil pósterio-anterior e 5 apresentavam destruição articular em ressonância magnética das mãos. Nesse estudo, os pacientes foram comparados com um grupo controle de 160 paciente que possuíam diagnóstico isolado de LES (Li *et al.*, 2014). O resultado mostrou que a presença de artrite nas articulações das mãos, poliartrite, artrite simétrica, edema articular, rigidez matinal, deformidades articulares e nódulos reumatoides foram significativamente maiores em pacientes com a síndrome de Rhupus. As comparações de manifestações extra articulares mostraram menores incidências de erupção malar, distúrbio renal (incluindo síndrome nefrótica e insuficiência renal) e distúrbios neurológicos em pacientes com Rhupus, em comparação com o grupo controle. Além disso, pacientes com Rhupus apresentaram menor atividade de doença quando comparados com pacientes com Lúpus sem Artrite Reumatoide coexistente (Li *et al.*, 2014).

3.6 Diagnóstico

O diagnóstico da Síndrome Rhupus tende a contemplar os critérios das patologias Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatoide. Dessa forma, sempre se deve realizar uma anamnese detalhada e buscar informações no exame físico a fim de levantar a suspeita desta síndrome em pacientes já diagnosticados com LES ou AR (DUARTE, 2019).

Os quadros 1 e 2 demonstram os critérios de classificação da *American College of Rheumatology* (ACR) em conjunto com a *European League Against Rheumatism* (EULAR), para Artrite Reumatoide e para o Lúpus, criados em 2010 e 2019 respectivamente (FULLER, 2010; ARINGER *et al.*, 2019; DUARTE, 2019).

QUADRO 1 – Critérios classificatório do Lúpus Eritematoso Sistêmico EULAR/ACR 2019

CRITÉRIO INICIAL		
Fator Antinuclear (FAN), em Teste com células Hep-2 ou equivalente.		Título $\geq 1:80$ (Elegível para Critério)
Domínios	Critérios Clínicos:	Pontuação
Constitucional:	Febre	2
Hematológicos:	Leucopenia	3
	Trombocitopenia	4
	Hemólise Autoimune	4
Neuropsiquiátrico:	Delirium	2
	Psicose	3
	Convulsão	5
Muco cutâneo	Alopecia não cicatricial	2

	Úlcera Oral	2
	Lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoides	4
	Lúpus cutâneo agudo.	6
Serosa	Derrame pleural ou pericárdio	5
	Pericardite aguda	6
Músculo esquelético	Envolvimento articular	6
Renal	Proteinúria > 0,5g /24h	4
	Biopsia Renal Classe II ou V Nefrite lúpica	8
	Biopsia Renal Classe III ou IV Nefrite lúpica	10
CrITÉRIOS ImunolóGICOS		
Anticorpos antifosfolípidos	Anti-Cardiolipina ou Anticorpo Anti-β2GP1 ou Anticoagulante Lúpico	2
Proteínas do Complemento	C3 Baixo ou C4 Baixo	3
	C3 Baixo e C4 Baixo	4
Anticorpos Específicos para LES	Anti-dsDNA ou Anti- Smith	6

Fonte: ARINGER *et al.*, 2019, p. 22

De acordo com Aringer *et al.* (2019), a atual classificação do LES se inicia com a avaliação do fator antinuclear (FAN), em que um padrão maior ou igual ao 1:80 em células HEP-2 ou testes equivalentes serão considerados positivos. A partir daí, segue-se para avaliação dos critérios adicionais descritos no quadro 1, observando as seguintes normas, devem ser levados em consideração não deve contar o critério caso haja uma explicação mais provável que a LES, a ocorrência do critério em pelo menos uma ocasião ao decorrer do curso da doença é suficiente para pontuá-lo, os critérios não precisam ocorrer simultaneamente. Dentro de cada domínio, apenas o critério de maior valor é contado para a pontuação total, assim para que seja classificada como LES de acordo com o EULAR/ACR, requer pelo menos um critério clínico e ≥ 10 pontos somados. Se o FAN for negativo não se classifica Lúpus (ARINGER *et al.*, 2019).

QUADRO 2 – Critérios de classificação da Artrite Reumatoide ACR-EULAR 2010

CrITÉRIOS		Pontuação
Envolvimento articular.	1 Grande Articulação.	0
	2 - 10 Grandes Articulações	1
	1 - 3 Pequenas articulações	2
	4 - 10 pequenas articulações	3
	>10 articulações (com pelo menos uma pequena)	5
Sorológicos	FR e Anti-CCP Negativos	0
	FR positivo em título baixo ou Anti-CCP positivo em título baixo	2
	FR positivo em título alto ou Anti-CCP positivo em título alto	3
Provas de fase aguda	PCR normal e VHS normal	0
	PCR anormal ou VHS anormal	1

Duração dos sintomas	< 6 semanas	0
	≥ 6 semanas	1

Fonte: FULLER, 2010, p.482

Com objetivo de diagnóstico e tratamento precoces para melhor modificação do curso da doença, os critérios classificatórios da Artrite Reumatoide levam em consideração dados clínicos e laboratoriais, descritos no quadro 2. Esses critérios existem para auxiliar o diagnóstico, que não deve ser excluído caso o paciente não preencha todos os critérios no momento. Assim, diante da suspeita de AR, se deve observar o paciente a longo prazo, pois esse pode vir preencher os critérios com a evolução da doença (ARINGER *et al.*, 2019; DUARTE, 2019).

Ao analisar ambos os critérios classificatórios, nota-se que para uma correta classificação dessas duas patologias são necessários apenas os dados clínicos e laboratoriais, não sendo obrigatório o uso de método de imagens. No entanto, sabe-se que os exames de imagem são de grande valia para comprovação de destruição óssea, observada em radiografias, e do padrão de sinovite, que pode estar presente em exames como a ressonância magnética (FULLER, 2010; ARINGER *et al.*, 2019).

As provas laboratoriais são de suma importância para o diagnóstico e acompanhamento da atividade de doença, visto que alguns marcadores como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) estão diretamente relacionadas à atividade de doença em pacientes com AR, por estarem envolvidas com a manifestação de artrite erosiva (DUARTE, 2019). Segundo Duarte (2019) esses marcadores não possuem ligação com atividade do LES.

O marcador biológico anti-peptídeos citrulinados (anti-CCP) é altamente específico, cerca de 96 a 98%, para AR e trata-se de um marcador intimamente relacionado a erosão articular radiográfica, podendo estar presente em pacientes com LES (RANTAPÄÄ-DAHLQVIST *et al.*, 2003). Assim como o anti-CCP, o fator reumatoide (FR) também é bastante frequente em paciente com AR. De acordo com Nielen *et al.* (2004) ambos os marcadores podem se positivar antes mesmo dos sintomas clínicos do paciente.

Segundo Simon *et al.* (2002) o fator reumatoide se liga aos complexos antígeno-anticorpo e impede a deposição renal de imunocomplexos, agindo, dessa forma, como um fator protetor ao dano renal em pacientes com Rhupus.

Com relação ao LES, os marcadores mais específicos são o anticorpo anti-DNA de cadeia dupla (dsDNA) e o Anti-Smith (Sm). Outros marcadores também podem estar presentes no Lúpus e incluem o anti-Ro, o anti-La, a anti-cardiolipina, o anticoagulante lúpico, entre outros (DUARTE, 2019).

3.7 Tratamento

O tratamento a ser disponibilizado a um doente com Rhupus ainda não é bem estabelecido, por se tratar de uma patologia rara e de difícil diagnóstico. Dessa forma ainda não há estudos suficientes demonstrando eficácia e segurança sobre os tratamentos utilizados (DUARTE, 2019).

Existem duas vertentes no tratamento do Rhupus uma visa o alívio dos sintomas com uso de anti-inflamatório não esteroides (AINEs) e corticoides; enquanto a outra possui intuito de diminuir a progressão da doença por meio de drogas anti-reumáticas modificadores de doença (DMARDs). Os exemplos mais comuns de DMARDs são o Metotrexato, a Leflunomida, a Hidroxicloroquina, o Micofenolato de Mofetil e o Rituximabe (DUARTE, 2019; BRITO *et al.* 2021).

Na Artrite Reumatoide o uso de Metotrexato é mais comum em monoterapia, podendo ser usado em associação com outro fármaco como a Leflunomida, caso não seja controlada com apenas uma medicação. Já no LES a melhor escolha demonstrada é a Hidroxicloroquina (DUARTE, 2019; BRITO *et al.* 2021).

Em pacientes diagnosticados com a síndrome Rhúpus, é comum associação entre o Metotrexato e a Hidroxicloroquina, associação essa que tem demonstrado boa eficácia. Entretanto, em casos refratários com os usos dos DMARDs a melhor opção terapêutica inclui as drogas chamadas de biológicas, como o Rituximabe, os anti-TNF α , a Abatacept e o Belimumab (DUARTE, 2019; MUZZI *et al.* 2019).

De acordo com MUZZI *et al.* (2019), o Rituximabe apresenta uma ótima ação contra as manifestações do LES, assim como melhorar os parâmetros clínicos da artrite, sendo utilizado como poupador de corticoide.

Já o anti-TNF α , também possui uma boa ação como poupador de corticoide e demonstra boa eficácia em reduzir o quadro clínico dos pacientes, entretanto o uso dos anti-TNF α devem ser com cautela, pois há relatos de seu uso relacionado com exacerbações do LES (MUZZI *et al.* 2019).

4. CONCLUSÃO

A Rhupus é uma síndrome cuja incidência e prevalência podem estar subestimadas devido à ausência de critérios classificatórios próprios. Além disso, trata-se de uma doença de elevado potencial incapacitante e de difícil diagnóstico, devido ao tempo de progressão dos sinais clínicos da associação.

Dessa forma, é fundamental investigar a síndrome Rhupus, principalmente, em pacientes com LES que evoluem com manifestações articulares características, com o objetivo de diagnóstico correto e precoce a fim de potencializar o tratamento adequado ao paciente e, dessa forma, promover melhor prognóstico clínico e qualidade de vida ao doente.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKPINAR, Y.; YALCIN, Ü.K. Síndrome de Rhupus: relato de caso. **Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica**. v. 26, n. 3, pág. 77-79, 2017. Disponível em: <<https://acta-apa.mf.uni-lj.si/journals/acta-dermatovenerol-apa/papers/10.15570/actaapa.2017.24/actaapa.2017.24.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

AMEZCUA-GUERRA, L.M. *et al.* Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with rhupus: a cross-sectional study. **Arthritis research & therapy**, v. 8, n. 5, p. 1-5, 2006. Disponível em: <<https://arthritis-research.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/ar2036.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

ARINGER, M. *et al.* 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheumatol**. Author manuscript. v. 71, n.9, p. 1400–1412. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6827566/pdf/nihms-1029532.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

BERBERT, A.L.C.V; MANTESE, S.A.O. Lúpus eritematoso cutâneo: aspectos clínicos e laboratoriais. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 80, n. 2, p. 119-131, 2005. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abd/v80n2/a02v80n02.pdf>> Acesso em: 15 abr. 2021.

BRITO, T.H.G. *et al.* Relato de Caso – Síndrome de RUPHUS: uma excepcionalidade diagnóstica. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, v. 4, n. 2, pág. 6714-6719, 2021. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/27294>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

CARRILLO-ÑÁÑEZ, L; HUARINGA-MARCELO, J; CARRILLO-GARCIA, P. Rhupus en un paciente varón. **Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna**, v. 25, n. 3, p. 131-135, 2012. Disponível em: <<http://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/354/409>>. Acesso em: 15 abr. 2021.

CROW, M.K. Lúpus eritematoso sistêmico. In: GOLDMAN, L; SCHAFER, A.I. **Cecil Medicina**. 24 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014, p. 1951-1960, 2014.

PEREIRA, M.S. *et al.* Avaliação do perfil sociodemográfico, clínico, laboratorial e terapêutico dos pacientes com artrite reumatoide em um ambulatório-escola de Teresina, Piauí. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, v. 6, n. 3, 2017. Disponível em: <<https://archhealthinvestigation.emnuvens.com.br/ArcHI/article/view/1978/pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

DUARTE, D.A.C. Rúpus: como e quando diagnosticar?. 2019. 32 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina Lisboa, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019. Disponível em: <<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/42924/1/DanielaCDuarte.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2021.

ENRÍQUEZ MEJÍA, M.G. Fisiopatología del lupus eritematoso sistêmico. **Revista de Medicina e Investigación**. v. 1, n. 1, p. 8-16, 2013. Disponível em: <<http://148.215.1.182/bitstream/handle/20.500.11799/58884/Fisiopatolog%c3%ada%20del%20lupus%20eritematoso%20sist%c3%a9mico.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 18 abr. 2021.

FULLER, R. Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010 [Editorial]. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, p. 481-6, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a01.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

GERLI, R. *et al.* CD4+ CD28– T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. **Circulation**, v. 109, n. 22, p. 2744-2748, 2004. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.CIR.0000131450.66017.B3>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

GONCALVES, H. *et al.* Síndrome de Rhupus: um caso clínico e revisão da literatura. **Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension**, v. 28, n. 3, p. 254-259, 2014. Disponível em: <

https://www.researchgate.net/profile/Sara-Querido-2/publication/288670158_Ruphus_syndrome_a_case_report_and_literature_review/links/5682e7dd08ae19758391bc8b/Ruphus-syndrome-a-case-report-and-literature-review.pdf>. Acesso em: 15 abr/. 2021.

HANLY, J.G. ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: limitations and revisions to neuropsychiatric variables. **Lupus**, v. 13, n. 11, p. 861-864, 2004.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6827566/pdf/nihms-1029532.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

LI, J. *et al.* Clinical analysis of 56 patients with rhus syndrome: manifestations and comparisons with systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study. **Medicine**, v. 93, n. 10, 2014. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616332/>>. Acesso em: 18 abr. 2021.

MARTINS, A.E.S.; SANTOS, W.M.A. Aspectos imunogenéticos da Artrite Reumatoide: Uma revisão da literatura. **Faculdades Integradas de Patos-Paraíba**, v. 3, n. 2, p. 1000-1004, 2018. Disponível em:

<<http://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-593083da28449891606bfb520a693560.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

MESSUTI, L. *et al.* Joint involvement in SLE: the controversy of RHUPUS. **Int Trends Immun**, v. 2, n. 4, p. 155-161, 2014. Disponível em:

<<https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1082.4563&rep=rep1&type=pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

MUZZI, P.C. *et al.* Agentes anti-tnf e Lúpus eritematoso Induzido por drogas.

Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 26, n.2, p 38-42, 2019.

Disponível em:

<https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190407_140909.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2021.

NIELEN, M.M.J. *et al.* Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 50, n. 2, p. 380-386, 2004. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.20018>>. Acesso em: 20 abr.2021.

O'DELL, J.R. Artrite Reumatoide. In: GOLDMAN, L; SCHAFER, A.I. **Cecil Medicina**. 24 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014, p. 1933-1943, 2014.

O'SHEA, J.J; MA, A; LIPSKY, P. Citocinas e autoimunidade. **Nature Reviews Immunology**. v. 2, n. 1, pág. 37-45, 2002. Disponível em: <<https://sci-hub.se/10.1038/nri702>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

RANTAPÄÄ-DAHLQVIST, S. *et al.* Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 48, n. 10, p. 2741-2749, 2003. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.11223>>. Acesso em: 15 abr. 2021.

SANTOS, P.C; PEÑA, R.D. Genética da artrite reumatoide: é necessário um novo impulso em populações latino-americanas. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 55, n.2, p. 171-177, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbr/v56n2/pt_0482-5004-rbr-56-02-0171.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2021.

SIMON, J.A. *et al.* Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhus'. **Lupus**, v. 11, n. 5, p. 287-292, 2002. Disponível em: <<https://sci-hub.se/10.1191/0961203302lu189oa>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

CARTAS, U.S. *et al.* Rhupus syndrome. A rare combination. **Revista Colombiana de Reumatología**, v. 24, n. 4, p. 237-241, 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.org.co/pdf/rcr/v24n4/0121-8123-rcr-24-04-237.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2021.