

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES

LETÍCIA FONSECA FAVARATO FREITAS LIMA

**DOENÇA RELACIONADA A IGG4: RELATO DE CASOS E  
REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA

2022

LETÍCIA FONSECA FAVARATO FREITAS LIMA

# **DOENÇA RELACIONADA A IGG4: RELATO DE CASOS E REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão da Residência Médica, do programa de Residência de Reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes-UFES como requisito para obtenção do título de especialista.

Orientadora: Ketty Lysie Libardi Lira Machado

LETÍCIA FONSECA FAVARATO FREITAS LIMA

**DOENÇA RELACIONADA A IGG4: RELATO DE CASOS E  
REVISÃO DE LITERATURA**

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Banca Examinadora:

---

Professora Dra. Ketty Lysie Libardi Lira Machado  
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES  
Orientadora

---

Professora Dra. Ana Paula Espindula Gianordoli  
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES  
Avaliador

---

Professor Dr. Ruben Horst Duque  
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES  
Avaliador

## **Apresentação**

O trabalho de pesquisa intitulado: DOENÇA RELACIONADA A IGG4: RELATO DE CASOS E REVISÃO DE LITERATURA, fará parte do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) da Residência de Reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes-UFES.

## **Autores do projeto de pesquisa**

Residente: Letícia Fonseca Favarato Freitas Lima

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> ketty Lysie Libardi Lira Machado

## **Local de desenvolvimento do projeto**

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

HUCAM/UFES

## **Disciplinas inicialmente envolvidas**

Reumatologia

## **RESUMO**

A doença relacionada a IgG4 (DR- IgG4) é uma doença crônica, imunomediada, associada a uma lesão fibroinflamatória, relacionada à imunoglobulina G de subclasse 4. Pode afetar um ou vários órgãos, com prejuízo em sua função, por processo infiltrativo inflamatório rico em plasmócitos produtores de IgG4, que evolui para fibrose tecidual.

Por ser uma doença rara, de acometimento multiorgânico, a qual com frequência pode ser confundida com malignidade, infecção ou outras doenças imunomediadas, em 2019 surgiram novos critérios classificatórios American College of Rheumatology (ACR) e European League Against Rheumatism (EULAR) para DR-IgG4, a fim de otimizar o diagnóstico dessa doença e guiar o seu tratamento adequado.

A DR- IgG4 possui amplo espectro de sinais e sintomas, e não há na literatura relato de casos baseados nos novos critérios classificatórios no Brasil. O presente trabalho visa realizar uma análise do perfil clínico, laboratorial e terapêutico dos portadores desta doença.

O presente estudo irá relatar os casos dos pacientes acompanhados no serviço de reumatologia no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes de acordo com os novos critérios de classificação da DR-IgG4.

**Palavras-chave:** IgG4-RD; Fibrose retroperitoneal; Classificação;

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1- Manifestações da doença relacionada a IgG4.....	21
Tabela 2- Novos critérios classificatórios da doença relacionada a IgG4.....	23

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 .....	16
FIGURA 2 .....	16
FIGURA 3 .....	16
FIGURA 4 .....	17
FIGURA 5A .....	17
FIGURA 5B .....	17
FIGURA 6 .....	18
FIGURA 7A .....	18
FIGURA 7B .....	18
FIGURA 8 .....	20
FIGURA 9A .....	21
FIGURA 9B .....	28

## **LISTA DE SIGLAS**

DR-IgG4 – Doença relacionada a IgG4

IgG4 – imunoglobulina 4

GC- Glicocorticoide

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

TFh - T helper foliculares

IL-1b – Interleucina 1 beta

IFN-a – Interferon alfa

TGF-b – Fator de transformação do crescimento beta

MMF- Micofenolato de monfetil

PCR- Proteína C Reativa

RTX- Rituximabe

USG – Ultrassonografia

TC – Tomografia computadorizada

MALT - Tecido linfóide associado a mucosa

DM - Doença de Mikulicz

SS - Síndrome de Sjögren

Anti- Sm - Anti-Smith



## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 OBJETIVOS.....	12
1.1.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS .....	12
1.1.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	12
1.2 JUSTIFICATIVA .....	13
2. MÉTODOS .....	13
2.1 TIPO ESTUDO .....	13
2.2 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS .....	13
2.3 REVISÃO DA LITERATURA .....	13
2.4 LOCAL DE INVESTIGAÇÃO .....	13
2.5 ASPECTOS ÉTNICOS .....	14
2.5.1 FATORES DE RISCO E BENEFÍCIOS .....	14
2.5.2 REVISÃO DE PRONTUÁRIO .....	15
2.5.3 NORMAS DE BIOSSEGURANÇA .....	15
3 RELATOS DE CASOS .....	15
3.1 CASO 1.....	15
3.2 CASO 2 .....	19
3.3 CASO 3.....	19
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	20
4.1 EPIDEMIOLOGIA.....	20

4.2 PATOGÊNESE.....	20
4.3 SINAIS E SINTOMAS.....	22
4.4 DIAGNÓSTICO.....	24
4.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	28
4.6 TRATAMENTO.....	28
5 DISCUSSÃO.....	29
6 CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS.....	31
ANEXO I.....	33
ANEXOII.....	34
ANEXO III.....	35

## **1 INTRODUÇÃO:**

A DR-IgG4 é uma condição com envolvimento multiorgânico, associada à fibrose inflamatória, cujas principais características histopatológicas são: infiltrado denso, policlonal, linfoplasmocitário rico em IgG4, fibrose estoriforme e flebite obliterativa. É uma entidade que pode cursar com altos títulos séricos de IgG4, porém níveis sérios normais não excluem a doença. Sua fisiopatologia ainda não é bem esclarecida, alguns estudos sugerem haver componente genético na contribuição para a doença. No geral acomete homens e idosos, porém esta prevalência se altera conforme o sítio acometido pela doença. Apresenta 4 fenótipos principais: doença pancreato-hepato-biliar (31% dos casos), fibrose retroperitoneal e/ou aortite (24% dos casos), doença limitada a cabeça e pescoço (24% dos casos) e síndrome de mikulicz com envolvimento sistêmico (22% dos casos) (Wallace, et al., 2019; Vasconcelos, et al., 2019.)

Em 1892, Johann von Mikulicz-Radecki fez um dos primeiros relatos relacionados a DR-IgG4, ele descreveu um agricultor de 42 anos que apresentava edema simétrico de glândulas lacrimais, parótidas e submandibulares, acometidas por um infiltrado maciço monocelular, ele evoluiu a óbito um ano após essa descrição e Mikulicz realizou sua autópsia, evidenciando linfadenopatia e infiltrado mononuclear. Também relatou a semelhança deste infiltrado com o tecido linfóide associado a mucosa (MALT), fato de suma importância para alertar atualmente quanto ao diagnóstico diferencial de malignidade. Em 1953 Morgan e Castleman concluíram que a doença de Mikulicz (DM) é uma manifestação da síndrome de Sjögren (SS), porém diferente da SS, a DM acomete igualmente ambos os gêneros, possui sintomas leves de xerostomia e xerofthalmia e apresenta boa resposta a corticoterapia. Em 1960 Sales descreveu a pancreatite esclerosante crônica, onde os pacientes apresentavam aumento difuso do órgão acometido associado a um infiltrado linfoplasmocitário, porém de causa desconhecida. Em 1995 o conceito de pancreatite autoimune foi proposto, com base em casos de pacientes com pancreatite e hipergamaglobulinemia respondedores a corticoterapia. Já em 2001 Hamano, registrou pacientes com pancreatite esclerosante e níveis séricos elevados de IgG4. Foi em 2004 que Kamisawa relacionou pacientes com níveis séricos elevados de IgG4 e doença de Mikulicz, sendo proposto o termo como DR- IgG4. A nomenclatura atual da DR-IgG4 foi proposta em 2010 e aceita em 2011 no primeiro simpósio internacional sobre essa doença, realizado em Boston. (Deshpande et al, 2012; Umehara H et al, 2012; Suarez et al, 2016; Yoshida, et al.,2006),

A DR-IgG4 apresenta inúmeros diagnósticos diferenciais com múltiplas manifestações clínicas, tais como, linfoma, granulomatose linfomatóide (associada ao EBV), doença idiopática de Castleman multicêntrica, doença de Rosai-Dorfman, sarcoidose, síndrome de Heerfordt, síndrome de Sjogren, vasculite associada ao ANCA (granulomatose com poliangiite e granulomatose eosinofílica com poliangiite) e carcinoma pulmonar primário (Tian, et al., 2016).

Em 2019 novos critérios classificatórios foram descritos pela American College of Rheumatology (ACR) e European League Against Rheumatism (EULAR), incluindo critérios de exclusão. Uma importante vantagem nos novos critérios é a possibilidade de classificar o paciente como portador da DR-IgG4 sem a necessidade de uma biópsia podendo-se ter um diagnóstico mais precoce da doença (Wallace, Z. et al., 2019).

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1) Objetivos primários**

Realizar um estudo com base nos relatos de caso de pacientes portadores de doença relacionada a IgG4 acompanhados no serviço de reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes.

### **1.1.2 Objetivos secundários**

- I) Contribuir para o conhecimento geral dos profissionais da área da saúde, para que dessa forma sejam feitas intervenções precoces, a fim de minimizar possíveis sequelas nos pacientes portadores de DR- IgG4.
- II) Realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema;
- III) Relatar e discutir a evolução clínica do caso para identificação precoce da doença;

## **1.2 JUSTIFICATIVA**

A doença relacionada a IgG4 é rara e ainda subnotificada, uma vez que é de acometimento multiorgânico e que anteriormente necessitava de biópsia para concluir o diagnóstico. A elaboração deste estudo se faz necessário afim de contribuir para o diagnóstico precoce desta doença, com base nos novos critérios classificatórios ACR e EULAR 2019, visando o conhecimento geral dos profissionais da área da saúde que lidam com esta doença, assim como otimizar a mobilização de recursos em seu diagnóstico e tratamento (Wallace, et al, 2019).

## **2. MÉTODOS**

### **2.1) TIPO DE ESTUDO:**

Estudo observacional, retrospectivo e descritivo do tipo relato de casos.

### **2.2) TÉCNICA DE COLETA DE DADOS:**

Realizada em pacientes vivos, baseado em dados obtidos em registro de prontuário médico dos pacientes, já arquivados de forma física e no sistema computadorizado do hospital. Serão extraídos do prontuário para o relato de caso, durante o mês de julho de 2021, os seguintes dados: sexo e idade do paciente, sinais e sintomas, resultados de exames laboratoriais e de imagem, critérios diagnóstico, tratamento proposto e evolução clínica.

### **2.3) REVISÃO DA LITERATURA:**

O trabalho foi realizado com apoio de literatura de relatos de casos, artigos de revisão, artigos originais nos bancos de dados do UpToDate, Pubmed, LILACS e SciELO. Foram selecionados os artigos publicados em revistas nacionais e internacionais em português ou inglês e livro texto com informações específicas sobre o assunto.

### **2.4) LOCAL DA INVESTIGAÇÃO:**

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM).

## **2.5) ASPECTOS ÉTICOS:**

Considerando tratar-se de estudo retrospectivo cuja coleta de dados se limita a informações registradas em prontuários físicos e eletrônicos, não interferindo no cuidado recebido pelo paciente no serviço, foi solicitada a Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE e inserido o Termo de Sigilo e Confidencialidade (Anexo I e Anexo II), em linguagem acessível, que será enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), incluindo tópicos do sujeito indispensáveis frente aos aspectos de objetividade, risco e benefícios. A coleta de informações será realizada apenas após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.

Nos procedimentos empregados serão assegurados a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro.

A carta de anuência necessária foi assinada pelo diretor do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (ANEXO III), que liberou o acesso às informações. A carta de anuência e o TCLE obedecem às exigências do Conselho Nacional da Saúde, Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que estabelece as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos.

### **2.5.1) FATORES DE RISCO E BENEFÍCIOS:**

Nos procedimentos empregados serão assegurados a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro. Considerando tratar de um trabalho em que as informações que serão utilizadas estão arquivadas no sistema informatizado do hospital, os riscos de exposição tornam-se eventuais. Assim informações serão sigilosas sobre o paciente e terão garantia contra acesso indevido, monitorado pelo pesquisador responsável.

Os benefícios estão configurados na amplitude do conhecimento científico, no diagnóstico com base nos novos critérios e tratamento precoce da doença relacionada a IgG4.

### **2.5.2) REVISÃO DE PRONTUÁRIO:**

Será aguardada a aprovação pelo CEP para então, resgatar o prontuário do paciente, de todo o período de seguimento ambulatorial e internação, no sistema de informatização do HUCAM afim de realizar a revisão retrospectiva desse documento para o relato de caso.

### **2.5.3) NORMAS DE BIOSSEGURANÇA:**

Serão obedecidas as normas de biossegurança preconizadas pelo Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, como o uso de jalecos, luvas, e demais equipamentos de proteção individuais (EPIs), quando necessários.

## **3 RELATO DE CASO:**

### **3.1 Caso 1:**

Paciente do sexo masculino, 46 anos, caucasiano, previamente hígido, inicia em setembro de 2017 dor abdominal difusa, incapacitante, de forte intensidade, alívio parcial da dor com uso de tramadol, sem fatores de piora, associado a perda ponderal de 37 kg em 3 meses, hiporexia, náuseas, lesões cutâneas eritemato-descamativas (figura 1,2 e 3), em placa, sugestivas de psoríase. Também apresentava artralgia mista em punhos, joelhos e tornozelos de intensidade moderada, sem edema. Em outubro 2017 realiza exames laboratoriais e complementares, além de laparotomia exploradora em outro serviço. Em outubro de 2018 ocorre piora da função renal, evoluindo para hemodiálise até março 2019 com posterior necessidade de implante de cateter duplo J. Em julho de 2019 é transferido para o HUCAM para melhor investigação.



FIGURA 1,2 E 3: LESÕES CUTÂNEAS ERITEMATO-DESCAMATIVAS, EM PLACA, SUGESTIVAS DE PSORÍASE.

Ao exame físico em nosso serviço foi evidenciado na pele placas eritematosas com descamação branca em braços, região periumbilical, lombar e de pernas, sem demais alterações ao exame.

Em exames laboratoriais evidenciou fator reumatóide(FR), Anti- Sm, Anti-Ro , Anti-La, Anti-cardiolipinas IgG e IgM, Anti peptídeo cíclico citrulinado (Anti-CCP), Anti-coagulante lúpico , Fator antinuclear(FAN) , Anti HBcT, Anti-HBS, HBsAg, Anti-HCV e HIV NEGATIVOS. Alterações evidentes em eletroforese de proteínas: beta 2 globulina:0,59\*g/dl(VR:0,22 a 0,45) , gama globulina: 1,36\*g/dl (VR:0,75 a 1,32), C3: 196\*mg/dL(VR:90 a 180), c4: 144,5\*mg/dL (VR:10 a 40); PCR: 44,5\*mg/dL; Cr:1,95 mg/dL (com clearance de creatinina >40ml/min – estágio 3b\*), UR: 64\*mg/dL(VR:19 a 44); EAS: hemoglobina (++++), leucocitúria (+) ,hemácias : numerosas – leucócitos: 6-8 – flora: escassa e urocultura contaminada.





FIGURA 4

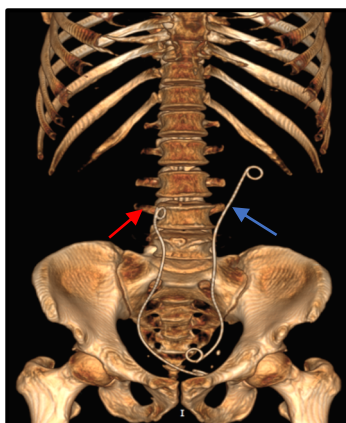


FIGURA 5A



FIGURA 5B

**FIGURA 4:** TOMOGRAFIA ABDOME (TC) TOTAL COM CONTRASTE, CORTE AXIAL: ANÁLISE COMPARATIVA COM ESTUDO ANTERIOR: MANTÉM-SE ASPECTO SEMELHANTE DE TECIDO SÓLIDO INFILTRATIVO ENVOLVENDO AORTA INFRARENAL (CÍRCULO VERMELHO) E ARTÉRIAS ILÍACAS COMUNS (CÍRCULO AZUL), MEDINDO CERCA DE 15X6,4X3,1CM (LxTxAP) DETERMINANDO INFILTRAÇÃO E COMPRESSÃO DOS URETERES MÉDIOS (SETAS AZUIS), COM CONSEQUENTE HIDRONEFROSE, COMPATÍVEL COM FIBROSE RETROPERITONEAL. HOUE AUMENTO DA HIDRONEFROSE À DIREITA. AUSÊNCIA DE LINFONODOMEGALIAS.

**FIGURAS 5A E 5B:** TC DE ABDOME TOTAL SEM CONTRASTE, CORTE CORONAL: LESÃO INFILTRATIVA RETROPERITONEAL (TRACEJADO AMARELO). MODERADA DILATAÇÃO PIELOCALICINAL NO RIM DIREITO, ASSOCIADO A CATETER URETERAL DIREITO COM EXTREMIDADE PROXIMAL LOCALIZADA NO TERÇO URETERAL PROXIMAL (SETA VERMELHA). CATETER URETERAL ESQUERDO BEM POSICIONADO (SETA AZUL).

Ultrassonografia(USG) abdome total: esteatose hepática leve. Endoscopia digestiva alta (EDA): pangastrite enantematosas leve. Lesão polipóide no antro gástrico. Teste da urease positivo. TC de tórax: nódulo com densidade de partes moles e limites bem definidos, medindo 0,4cm e localizado na transição dos segmentos lateral e medial do lobo médio pulmonar, inespecífico pelas reduzidas dimensões.

Raio-x de tórax : sem alterações e ressonância magnética de sela turca: sem alterações. Fluxo salivar e schirmer: 30 mm olho esquerdo/ 30 mm olho direito; fluxo: 3,731 ml/min. USG de glândula salivar: sem alterações.

Realizada biopsia cujo histopatológico foi de tumor retroperitoneal com proliferação celular fusocelular e fibrose, infiltrado linfoplasmocitário com neutrófilos e eosinófilos em tecido conjuntivo e adiposo, compatível com fibrose retroperitoneal. Imuno-histoquímica de tumor retroperitoneal: Fibrose retroperitoneal. Oncoproteína ALK-1 negativa, CD34 negativa, betacatenina negativa, desmina positivo focal, citoqueratina PAN positiva, CD20 positiva em linfócitos B pequenos, CD3 positiva em linfócitos T pequenos, achados compatíveis com processo inflamatório reacional policlonal.

Mediante dados clínicos, exames laboratoriais e complementares a hipótese mais plausível para a fibrose retroperitoneal do caso clínico foi a DR-IgG4. Solicitamos então dosagem sérica de igG4, revisão de lâmina da biópsia de tumor retroperitoneal e imunohistoquímica com pesquisa para IgG4. IgG4 sérica: 211 mg /dl (VR: 3,9 a 86,4), revisão de biópsia de tumor retroperitoneal (figura 6) e imunohistoquímica (Figura 7A e 7B) com achados correspondentes a doença esclerosante associada à IgG4.

Com base nos critérios classificatórios para DR-IgG4 o paciente pontua: infiltrado linfocítico denso e fibrose estoriforme com ou sem flebite obliterativa (13 pontos), igG4 sérica 2-5 vezes limite superior (6 pontos), imunohistoquímica IgG4/IgG 41-70%, IgG4 $\geq$ 10pc(14 pontos) e espessamento circunferencial ou ântero-lateral de tecidos moles ao redor de aorta infra-renal ou ilíacas (8 pontos) um total de 41 pontos. Então concluímos se tratar de fibrose retroperitoneal decorrente de doença relacionada a IgG4. Foi iniciado tratamento com pulso de ciclofosfamida (6 pulsos), prednisona, metotrexato (suspensão devido intolerância gastrointestinal). Posteriormente optado por rituximabe após o primeiro ciclo houve estabilização da massa retroperitoneal. Atualmente está no segundo ciclo de Rituximabe com estabilidade do quadro clínico.

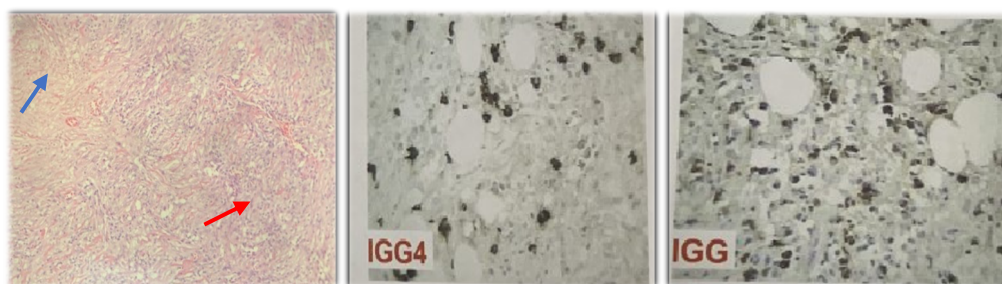


FIGURA 6

FIGURA 7A

FIGURA 7B

**FIGURA 6:** REVISÃO DE BIÓPSIA DE TUMOR RETROPERITONEAL, CORTE HISTOPATOLÓGICO DE COLORAÇÃO COM HEMATOXILINA EOSINA EXIBINDO EXTENSA FIBROSE ESTORIFORME (SETA AZUL), POR VEZES DE ASPECTO ENOVELADO, ACOMPANHADA DE PROLIFERAÇÃO FIBROBLÁSTICA E INFILTRADO LINFOPLASMOCITÁRIO (SETA VERMELHA) SEM ATIPIAS, COM OCASIONAIS AGREGADOS LINFÓIDES.

**FIGURA 7A E 7B:** IMUNOHISTOQUÍMICA TUMOR RETROPERITONEAL: CONCENTRAÇÃO DE NUMEROSOS PLASMÓCITOS IGG4-POSITIVOS E IGG COM RELAÇÃO IGG4-IGG DE 0,54:1 E ATÉ 39 PLASMÓCITOS IGG4 POSITIVOS POR CAMPO EM GRANDE AUMENTO, TAIS ACHADOS CORRESPONDEM A DOENÇA ESCLEROSANTE ASSOCIADA À IGG4.

### **3.2 Caso 2:**

Paciente sexo masculino, 56 anos, iniciou quadro de tosse e dispneia progressiva aos esforços. Realizou exames complementares, com TC de tórax evidenciando doença pulmonar intersticial. Espirometria com distúrbio ventilatório obstrutivo leve, com prova broncodilatadora negativa. Submetido a baciloscopia com resultado negativo, bem como descartadas outras doenças infecciosas. Exames laboratoriais apresentam autoanticorpos Anti-Ro, Anti-La, FAN, Fator reumatóide, Anti-DNA e ANCA negativos. Sorologias virais HIV, VDRL, HCV, HBSAG e Anti-HBC Total não reagentes. Foi submetido à biopsia pulmonar, a qual mostrou acometimento superior a 70% de plasmáticos IgG4. O paciente também preenche critérios para síndrome de Sjögren, que pode ser uma manifestação dentro da DR- IgG4, sendo o fenótipo da doença de Mikulicz. cujos critérios diagnósticos para SS foram, xerostomia e xeroftalmia, biopsia de glândula salivar com 13 focos/14mm<sup>2</sup>, fluxo salivar 1,08ml/15min e schimer olho direito 2mm/5min.

Dessa forma o paciente preenche critério classificatório para DR-IgG4, sendo os critérios de inclusão: imunohistoquímica maior que 70% IgG4 (14pontos), acometimento de glândulas salivares e lacrimais (16pontos) e espessamento septal pulmonar (4pontos), totalizando 34 pontos. O paciente recebeu tratamento com 10 ciclos de pulsoterapia com ciclofosfamida e metilprednisolona, posteriormente foi iniciado rituximabe (total de 4 doses) cursando com melhora da dispnéia, mantendo distúrbio ventilatório leve com melhora da capacidade vital forçada.

### **3.3 Caso 3:**

Paciente masculino, 44 anos, apresenta acometimento tumoral em região de órbita associado a sinusite de repetição. Realizou exames de autoanticorpos como FAN, Anti-Ro, Anti-La, FR e ANCA negativos, sorologias virais, tais como HIV, Anti-HBCT, HCV e HBSAG negativos, dosagem sérica de IgG4 1666mg/dl(vr:201mg/dl) e teste tuberculíneo (PPD) não reator. Realizou biopsia orbital com doença esclerosante orbital. Em revisão de biópsia, células gigantes, nódulos linfóides negativos para malignidade, hiperplasia folicular linfócito B e T e imunohistoquímica compatível com DR-IgG4. Desta maneira classificamos o paciente para DR-IgG4, com IgG4 sérica superior ao valor

de referência em 5 vezes (11 pontos) e apesar de não concluir os 20 pontos dentre os critérios classificatórios, o diagnóstico mais provável é o de DR-IgG4. Recebeu tratamento com 5 pulsos de ciclofosfamida e metilprednisolona, posteriormente rituximabe (4 ciclos) e metotrexato, com redução no volume retro-orbitário e queda de imunoglobulina IgG4 para 666mg/dl.

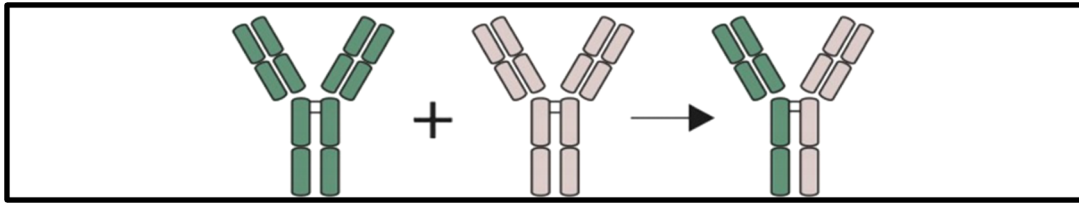
## **4 REVISÃO DE LITERATURA:**

### **4.1 Epidemiologia:**

É uma doença rara encontrada em geral nos centros de referência, com predomínio em adultos e idosos, mais frequentemente em homens (relação 3:2). A prevalência é de 4,6/100.000 habitantes e a incidência anual é de 1,4/100.000hab. Há predileção por sexo conforme o órgão acometido, como por exemplo, a nefrite tubulointersticial relacionada a IgG4, é mais comum em homens, já o envolvimento de cabeça e pescoço (tireoidite, sialoadenite e dacrioadenite) é mais comum em mulheres (Kamisawa, T., Okazaki, K.,2016).

### **4.2. Patogênese:**

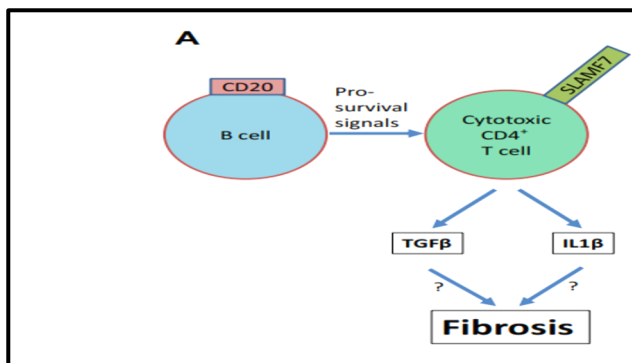
A etiologia exata da DR- IgG4 ainda não é completamente elucidada, é classificada como um distúrbio com envolvimento de imunidade adaptativa e inata. Há 4 subclasses de IgG (1,2,3 e 4): subclasse IgG4 é a menor fração da IgG total (3 a 6%). A IgG4 possui variação estrutural na região de dobradiça, que permite a troca de segmentos do fragmento Fab com outra molécula IgG4, ficando cada molécula com diferentes especificidades em cada braço de Fab(figura 8). (Vasconcelos, J. et al, 2019),( Karim, et al, 2016).



**FIGURA 8:** MECANISMO PROPOSTO DE FORMAÇÃO DE ANTICORPOS IgG4 POR TROCA "FAB-ARM". OS ANTICORPOS IgG4 TROCAM CONTINUAMENTE MEIAS MOLÉCULAS COM OUTROS ANTICORPOS, TORNANDO-OS ANTICORPOS REATIVOS BIVALENTES COM DOIS FRAGMENTOS DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO DIFERENTES. ESSES ANTICORPOS TAMBÉM SÃO INCAPAZES DE ATIVAR O SISTEMA COMPLEMENTO CLÁSSICO E PODEM SE LIGAR A ANTÍGENOS. NO ENTANTO, COMO RESULTADO DA REATIVIDADE BIVALENTE INCAPAZ DE FORMAR COMPLEXOS IMUNES. DEVIDO A ESTAS CARACTERÍSTICAS, OS ANTICORPOS IgG4 SÃO MUITO PROVAVELMENTE AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS EM VEZ DE PRÓ-INFLAMATÓRIOS. FAB = FRAGMENTO DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO.

A IgG4 formada (apenas um braço de Fab se liga a determinado antígeno), possui menor potencial para formar complexos antígeno- anticorpo . o fragmento Fc tem menor potencial para ativação do complemento.

Vários estudos têm demonstrado o envolvimento de linfócitos T helper foliculares (Thf) e linfócitos T citotóxicos CD4 + (LTC) na patogênese da doença. Aparentemente linfócitos T-CD4+, ativados por linfócitos B IgG4 encontrados no infiltrado inflamatório causam lesões e subsequente fibrose tecidual, pela produção de granzimas A e B, IL(interleucida)-1b, IFN-a(interferon) e TGF(fator de crescimento transformador)-b. A produção excessiva de IgG4 é um epifenomeno deste processo (figura 9A). A DR-IgG4 aparentemente não há especificidade contra antígenos determinados. Muitos estudos demonstraram que a progressão da fibrose é mantida por meio das citocinas IL-4, IL-5, IL-13. A IL-5 e IL-13 aumentam a produção de IgE e IgG4 e levam à infiltração eosinofílica (Vasconcelos, et al,2019).



**FIGURA 9A - DR- IgG4** ESTÁ ASSOCIADA A CÉLULAS OLIGOCLONAIS T CD4<sup>+</sup> CITOTÓXICAS ABERRANTES CARACTERIZADAS POR EXPRESSÃO DE SLAMF7. ESSAS CÉLULAS T CD4<sup>+</sup> CITOTÓXICAS EXPRESSAM IL-1B E TGF-B1, QUE PODEM PROMOVER A FIBROSE CARACTERÍSTICA OBSERVADA EM IgG4-RD.

Os níveis séricos de IgG4 são normais em uma porcentagem considerável de pacientes com DR- IgG4, inclusive determinados órgãos são menos prováveis de apresentarem elevação de IgG4 por ex. retroperitônio. No geral o nível de IgG4 se correlaciona com a gravidade da doença, estando mais elevado. Níveis de IgG4 falso-negativos podem ocorrer devido o fenômeno prozona, nos casos onde ocorre envolvimento de vários órgãos e baixo nível sérico de IgG4. Eosinofilia periférica, níveis séricos elevados de IgE, hipergamaglobulinemia policlonal, elevação de PCR, FAN em baixos títulos, Fator reumatóide e hipocomplementemia são achados comuns na DR- IgG4.

O risco para malignidade existe, sendo mais comuns o linfoma difuso de grandes células e câncer de pâncreas.

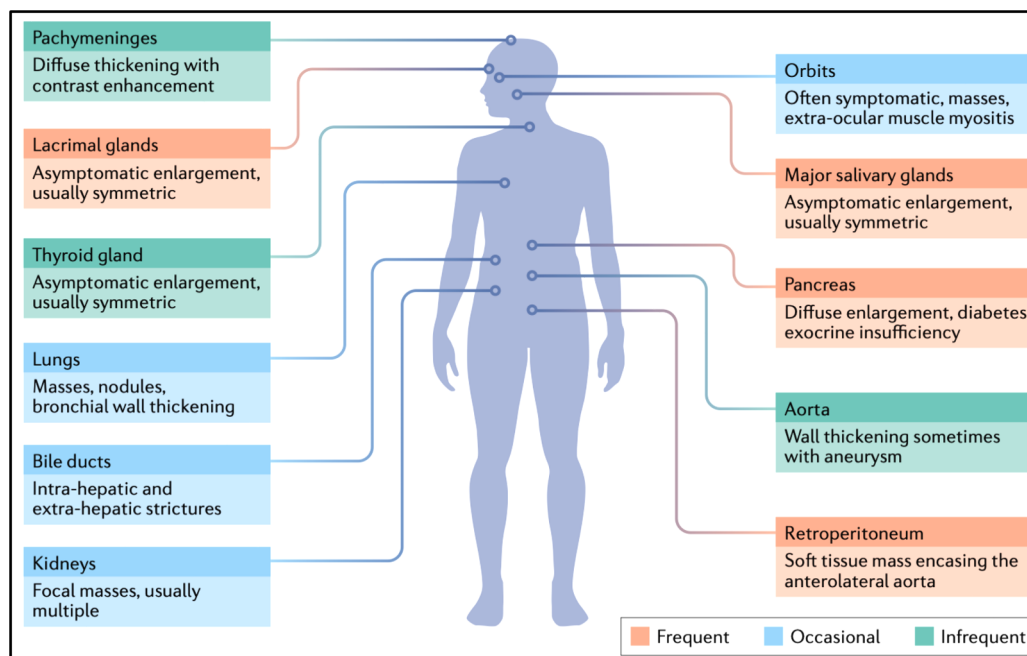
#### **4.3 Sinais e sintomas:**

Apresenta 4 fenótipos principais: doença pancreato-hepato-biliar(31% dos casos), fibrose retroperitoneal e/ou aortite(24% dos casos), doença limitada a cabeça e pescoço (24% dos casos) e síndrome de mikulicz com envolvimento sistêmico (22% dos casos). O quadro clínico é vasto, cursa com crescimento expansivo de algum órgão ou formação de massas em compartimentos corporais, de forma insidiosa e progressiva (devido infiltrado inflamatório) com prejuízo na função do órgão (tabela 1).

<p><b>Sinais e sintomas DR- IgG4</b></p>
<p><b>Cabeça e pescoço:</b></p> <p><u>Doença intracraniana:</u> paquimeningite e hipofisite -cefaléia, radiculopatia e paralisia.</p> <p><u>Doença das órbitas:</u> aumento dos tecidos moles, comprometimento extrínseco da musculatura ocular. ex.: pseudotumores orbitais, proptose ocular e miosite orbital.</p> <p><u>Glândulas lacrimais e salivares , parótidas e submandibulares:</u> aumento progressivo do órgão (fibrose) e perda da função , ex.: sialoadenite e dacrioadenite .</p> <p><u>Glândula tireóide(tireoidite de Riedel):</u> pode levar a dores no pescoço, dispnéia, disfagia e disfonia.</p> <p><u>Orelha, nariz e garganta:</u> rinite alérgica, pólipos nasal, sinusite crônica, obstrução nasal, rinorréia, lesões em massa nos seios nasais e lesões destrutivas na orelha média e ossos faciais.</p>
<p><b>Retroperitônio e mediastino:</b> massas inflamatórias fibrosantes (acometimento da aorta - aneurisma inflamatório)-&gt; hidronefrose por envolvimento ureteral, dor mal localizada em costas, flancos, abdome inferior ou coxas e edema nos membros inferiores.</p>
<p><b>Pulmão:</b> pseudotumor inflamatório ou pneumonia intersticial - tosse, hemoptise, dispnéia, derrame pleural e asma.</p>
<p><b>Abdômen:</b></p> <p><u>Pâncreas:</u> dor abdominal alta indolente, perda de peso, icterícia, pode evoluir com comprometimento da função pancreática endócrina (diabetes mellitus) e exócrina (esteatorreia) evoluindo com fibrose. Pancreatite aguda (dor abdominal superior intensa e elevação da lipase).</p> <p><u>Colangite obstrutiva:</u> icterícia.</p> <p><u>Fígado, vesícula biliar e estômago:</u> icterícia e gastrite.</p> <p><u>Rins:</u> nefrite tubulointersticial ,proteinúria, hematúria, diminuição da função renal e hipocomplementemia.</p> <p><u>Próstata:</u> hipertrofia prostática benigna – prostatismo.</p>
<p><b>Nervos periféricos:</b> lesões perineurais por todo o corpo- explicação para a dor associada a essa condição.</p>
<p><b>Pele:</b> pápulas eritematosas cor de carne com uma predileção pela cabeça e bochechas.</p>

(TABELA 1- MANIFESTAÇÕES DA DR-IGG4)

Os sintomas constitucionais como a febre e perda ponderal são infrequentes. Os acometimentos mais comuns ocorrem em glândulas lacrimais, glândulas salivares e retroperitônio (figura 10) (Perugino,A.C. e Stone, J.H.2020).



**FIGURA 10:** AS MANIFESTAÇÕES DE DOENÇA RELACIONADA À IgG4. ESQUEMA DESTACANDO OS 11 LOCAIS ANATÔMICOS QUE SÃO CONSIDERADOS TÍPICAMENTE ACOMETIDOS PELA DR-IgG4 DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO ACR–EULAR DR-IgG4 DE 2019. A MANIFESTAÇÃO MAIS FREQUENTE PARA CADA ÓRGÃO É DESCRITA. AS CORES INDICAM A FREQUÊNCIA RELATIVA DE ENVOLVIMENTO DE CADA ÓRGÃO.

#### 4.4 Diagnóstico:

Os novos critérios diagnósticos (tabela 2) para DR- IgG4, foram desenvolvidos por um grupo multiespecializado de 86 médicos do ACR e EULAR, com especificidade:99,2% e sensibilidade de 85,5%. São utilizados 3 passos, o primeiro passo: critério de entrada, onde deve ser demonstrado um envolvimento em potencial de pelo menos um de onze órgãos possíveis, de uma maneira consistente com DR-IgG4. Segundo passo: critérios de exclusão, os quais consistem em itens clínicos, sorológicos, radiológicos e patológicos (a presença de qualquer um desses critérios exclui o paciente da DR IgG4). E o terceiro passo (quando o caso atender aos critérios de entrada e não atender a nenhum critério de exclusão): oito domínios de critérios de inclusão ponderados, abordando achados clínicos , resultados sorológicos , radiológicos e patológicos.



### **Passo 1: Critério de entrada --- Sim ou não?**

Envolvimento clínico ou radiológico característico de um órgão típico (ex.: pâncreas, glândulas salivares, vias biliares, órbitas, rim, pulmão, aorta, retroperitônio, paquimeninges ou glândula tireoide) Ou evidencia patológica de um processo inflamatório acompanhado por um infiltrado linfoplasmocitário de etiologia incerta em um desses mesmos órgãos.

### **Passo 2: Critérios de exclusão --- Sim ou não?**

#### **\* Clínico:**

- Febre : >38 graus , ausência de infecção.
- Nenhuma resposta objetiva aos glicocorticóides

#### **\* Sorológico:**

- Leucopenia e trombocitopenia sem explicação alternativa.
- Eosinofilia periférica: > 3000/mm<sup>3</sup>
- Anca positivo (antiMPO ou antiPR3)
- Anticorpos positivos: Ro, La, DNA dupla hélice, RNP ou antiSm positivos
- Crioglobulinemia

#### **\* Radiológico:**

- Achados radiológicos sugestivos de neoplasia ou infecção sem investigação suficiente.
- Rápida progressão radiológica
- Anormalidade em ossos longos sugestivos de doença Erdhein-Chester
- Esplenomegalia >14cm

**\*Histopatológico:**

- Infiltrados celulares suspeitos de malignidade ainda sem investigação.
- Tumor miofibroblásticos inflamatório
- Inflamação neutrofílica proeminente
- Vasculite necrosante
- Necrose proeminente
- Inflamação prioritariamente granulomatosa
- Características histopatológicas de doença macrofágica/histiocitária
- Doença de Dorfman

**Passo 3: Critérios de inclusão:**

**\*Histopatológico:**

- Biopsia não informativa 0
- Infiltrado linfocítico denso +4
- Infiltrado linfocítico denso e flebite obliterativa +6
- Infiltrado linfocítico denso e fibrose estoriforme com ou sem flebite obliterativa +13

**\*Igg4 sérica:**

- Normal ou não verificado 0
- <2x limite superior +4
- 2-5x limite superior +6
- >5x limite superior +11

**\*\*Imunohistoquímica:**

- IgG4+/IgG+ 0-40 % ou indeterminado + IgG4 0-9/pc 0
- (1) IgG4+/IgG+>=41% + IgG4+ 0-9pc ou indeterminado; ou (2) IgG4+/IgG+ 0-40% ou indeterminado + igg4 >=10/pc +7
- (1) IgG4+/IgG+ 41-70% + IgG4>=10pc; ou IgG4+/IgG+>=71%+IgG4 10-50pc. +14
- IgG4+/IgG+>= 71% + IgG4>=51pc +16

**\*Glandulas lacrimais, parótidas, sublinguais e submandibulares bilaterais:**

- Nenhum acometimento 0
- 1 grupo acometido +6
- >= grupos acometidos +14

**\*Tórax:**

- nenhum acometimento ou não avaliado 0

<ul style="list-style-type: none"> <li>- espessamento septal + peribroncovascular +4</li> <li>- banda fibrótica paravertebral no tórax +10</li> </ul>
<p><b>*Pâncreas e vias biliares:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- não acometido ou não avaliado 0</li> <li>- aumento difuso do pâncreas (perda das lobulações) +8</li> <li>- aumento difuso do pâncreas e borda em forma de cápsula com redução realce + 11</li> <li>- pâncreas (qualquer um dos acima) e envolvimento via biliar +19</li> </ul>
<p><b>*Rim:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- não avaliado ou não acometido 0</li> <li>- hipocomplementemia +6</li> <li>- espessamento pelve renal +8</li> <li>- áreas corticais de baixa densidade bilateral +10</li> </ul>
<p><b>*Retroperitônio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- não avaliado ou não acometido 0</li> <li>- espessamento parietal difuso aorta abdominal +4</li> <li>- espessamento circunferencial ou ântero-lateral de tecidos moles ao redor de aorta infra-renal ou ilíacas. +8</li> </ul>

TABELA 2 – NOVOS CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS PARA DR-IGG4 ACR/EULAR 2019.

\*\* BIÓPSIAS DE GÂNGLIOS LINFÁTICOS, SUPERFÍCIES MUCOSAS DO TRATO GASTROINTESTINAL E PELE NÃO SÃO ACEITÁVEIS PARA USO NA PONDERAÇÃO DO DOMÍNIO DE IMUNOHISTOQUÍMICA.

Apenas o item com maior peso em cada domínio é pontuado. Um total de 20 pontos ou mais é classificado como DR- IgG4. A presença de qualquer um dos critérios de exclusão elimina o paciente da classificação. Uma importante vantagem deste novo conjunto de critérios é que um paciente pode ser classificado com precisão como tendo DR-IgG 4, mesmo na ausência de uma biópsia. Quase 20% dos casos classificados como DR-IgG4 tinha uma concentração sérica normal de IgG4 ou não tinha um valor de IgG4 sérico disponível. 9% dos casos de DR-IgG 4 não tinham biópsia, 37% não tinham o clássico achados histopatológicos e mais de 40% não se encontraram com critérios definidos (Wallace, Z. et al.,2019).

#### **4.5 Diagnóstico diferencial:**

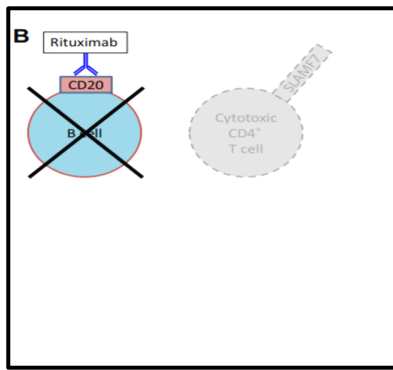
Os diagnósticos diferenciais incluem: Linfoma , granulomatose linfomatóide (associada ao EBV) , doença idiopática de Castleman multicêntrica, doença de Rosai-Dorfman , sarcoidose , síndrome de Heerfordt, síndrome de Sjögren , vasculite associada ao ANCA , granulomatose com poliangiíte , granulomatose eosinofílica com poliangiíte , carcinoma pulmonar primário (Vasconcelos, et al, 2019).

#### **4.6 Tratamento:**

Não há consenso sobre a terapia ideal de DR-IgG4, a opinião de especialistas é derivada de estudos observacionais e ensaios não controlados de braço único. O suporte principal é o de uso de glicocorticóides (monoterapia) na dose 0,4–0,6mg/kg/dia como terapia de indução por uma duração de 3–4 semanas, seguida de redução gradual da dose e terapia de manutenção, que difere entre os países (Mariati, et al, 2020). A resposta clínica é observada na maioria dos pacientes, inicialmente com melhora dos sintomas, redução nas massas relacionadas à IgG4 e nos níveis séricos de IgG4. É uma característica clínica da DR-IgG4, sendo a falha em responder a um curso adequado de corticoides um fator importante como critério de exclusão nos critérios de classificação ACR–EULAR DR-IgG4 (Perugino, A.C. e Stone, J.H. 2020).

Nos casos refratários a corticoterapia ou quando o desmame não é possível, é necessário introduzir terapia imunossupressora com agentes de segunda linha, tais como, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetila e metotrexato. Entretanto um grande estudo retrospectivo sugeriu que a adição de tais drogas no momento da recaída não é superior aos glicocorticóides sozinhos na prevenção de novas recaídas (Hart, P.A., et al, 2013).

Em nosso estudo com relato de série de 3 casos, o uso de Rituximabe (figura 9B) em monoterapia ou terapia combinada com agentes imunossupressores (como por exemplo o metotrexato) foi utilizado para induzir e manter a remissão em pacientes com DR-IgG4, além de ser uma terapia poupadora de corticoide (Jaber, B.L., et al, 2018).



**FIGURA 9B:** ACREDITA-SE QUE AS CÉLULAS T CD4<sup>+</sup> CITOTÓXICAS DEPENDAM DAS CÉLULAS B PARA SUA SOBREVIVÊNCIA. A DEPLEÇÃO TERAPÊUTICA DE CÉLULAS B COM O ANTICORPO ANTI-CD20 RITUXIMABE PODE LEVAR A UMA DIMINUIÇÃO DESTA POPULAÇÃO DE CÉLULAS T CD4<sup>+</sup> CITOTÓXICAS ABERRANTES.

## 5. DISCUSSÃO:

Nosso trabalho relata uma série de 3 casos de DR-IgG4, que foram minuciosamente investigados. O caso 1 descreve o fenótipo de fibrose retroperitoneal, o qual representa 24% dos fenótipos existentes e caso 2 descreve o fenótipo de síndrome de mikulicz, grupo 4, representando 22% casos associado a acometimento pulmonar, ambos os casos preenchem critérios classificatórios de acordo com os novos critérios ACR/EULAR DR-IgG4 de 2019 . Porém o caso 3, o qual descrevemos um paciente com fenótipo limitado a cabeça e pescoço , com acometimento orbital , grupo 3 representando 24% casos, apesar de não preencher a pontuação necessária para a classificação em DR-IgG4, outro diagnóstico se tornou improvável. É importante ressaltar que os critérios classificatórios ACR/EULAR DR- IgG4 de 2019 são para fins de classificação, não impedindo o diagnóstico de DR-IgG4 caso a pontuação de 20 pontos não seja alcançada, como por exemplo nos casos em que houver uma dificuldade significativa de se conseguir uma biópsia.

Os novos critérios classificatórios apresentam elevada sensibilidade e especificidade, além de agregarem aspectos sorológicas, radiológicos, clínicos e patológicos. Desta forma, pode-se chegar à conclusão diagnóstica de maneira integral e mais facilitada. Com uma especificidade de 97,8%, sensibilidade de 82% e um limite de 20 pontos ou mais para diagnosticar a doença, há uma redução significativa nos casos falso positivos e uma maior inclusão de paciente classificados com DR-IgG4. Vale salientar que na ausência de

critérios de exclusão, a especificidade dos critérios apresenta uma redução de aproximadamente 10% (Wallace, Z. et al.,2019).

Tais critérios diagnósticos destacam alterações pancreáticas, renais e aumento bilateral de glândulas salivares, comuns na DR-IgG4. Também sugerem quais diagnósticos alternativos são mais prováveis, como por exemplo doença granulomatosa primária com ANCA positivo e febre (Wallace, Z. et al.,2019).

Uma grande vantagem dos novos critérios é que o paciente pode ser classificado com propriedade em DR-IgG4 na ausência de uma biópsia e nível sérico elevado de IgG4, apenas com base em achados clínicos, radiológicos e sorológicos (Wallace, Z. et al.,2019).

## **6. CONCLUSÃO:**

A doença relacionada a IgG4 é uma doença fibrótica, imunomediada com desenvolvimento de infiltrados teciduais, com diferentes fenótipos cujo acometimento pode atingir diversos órgãos, devendo ser lembrada como um importante diagnóstico diferencial de doenças inflamatórias. Uma doença rara, cuja descoberta é relativamente nova, com seguimento multiprofissional e casos subnotificados, os estudos de casos são de suma importância para a expansão do conhecimento dessa doença, a fim de que o diagnóstico seja precoce e novas abordagens terapêuticas sejam descobertas.

## REFERÊNCIAS:

1. MARITATI, F.; PEYRONEL, F.; VAGLIO, A. **IgG4-related disease: a clinical perspective.** Rheumatology, Oxford. 2020.
2. VASCONCELOS, J. et al. **Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia.** 1.ed. São Paulo: Ed Manole,2019.
3. WALLACE, Z. et al. **The 2019 American College of Rheumatology European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease.** Boston.2019.
4. MANDAL, A. et al. **IgG4 related Retroperitoneal Fibrosis: An Emerging Masquerader With a Sinister Presentation.** Chandigarh, Índia, 2019.
5. HARIGAE, H. et al. **Synovitis in a Patient with IgG4-related Disease.** Tohoku, Japan, 2015.
6. WALLACE, Z. et al. **Clinical phenotypes of IgG4 related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts.** Boston, USA, 2018.
7. DESHPANDE, V. et al. **Consensus statement on the pathology of IgG4 related disease.** Boston, USA, 2012.
8. KAMISAWA, T.; OKAZAKI, K. **Diagnosis and Treatment of IgG4 Related Disease.** Tokyo, Japan, 2016.
9. KARIM, F. et al. **IgG4 related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics.** Rotterdam, 2016.
10. CHEN, J.; DESHPANDE, V. **IgG4 related Disease and the Liver.** Boston, USA, 2017.
11. SUAREZ, O.; ABRIL, A.; PUERTA, J. **Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura.** Elsevier, Espana, 2016.
12. STONE, J. et al. **IgG4 Related Disease.** , Harvard Medical School, Boston, 2016.
13. LIAN, L.; WANG, C.; TIAN, J. **IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease.** Medical University General Hospital, Tianjin, China, 2016.
14. SUAREZ, A.O; ABRIL, A;PUERTA,J.A.G. **Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura.** Reumatología Clínica, 2016.
15. KAMISAWA,T.; OKAMOTO, A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. Journal of Gastroenterology, 2006.

16. JABER, B.L., et al. Rituximab for retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease: A case report and literature review. *clin nephrol casa stud.* 2018.
17. WALLWORK, R., et al. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine, Baltimore.* 2018
18. PERUGINO, A.C. e STONE, J.H. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nature Reviews Rheumatology*, 2020.
19. MARITATI, F., PEYRONEL, F. E VAGLIO, A. IgG4-related disease: a clinical perspective. *Oxford academic, Rheumatology*, 2020.
20. HART, P.A., TOPAZIAN, M.D., WITZIG, T.E. et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013;62:1607–15.



## **Anexo I**

### **TERMO DE SIGILO E CONFIDENCIALIDADE**

Nós, ketty Lysie Libardi Lira Machado e Letícia Fonseca Favarato Freitas Lima, responsáveis pelo projeto de pesquisa intitulado “Doença relacionada a IgG4: relato de casos e revisão de literatura”, declaramos cumprir com todas as implicações abaixo:

#### **Declaramos:**

- a) Que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- b) Que o acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;
- c) Nosso compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante, bem como a sua não estigmatização;
- d) Não utilizar as informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;
- e) Que as pesquisadoras responsáveis estabeleceram salvaguardar e assegurar a confidencialidades dos dados de pesquisa;
- f) Que os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo;
- g) Que os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, assinamos este termo para salvaguardar seus direitos.

Pesquisadora: ketty Lysie Libardi Lira Machado  
Telefone: (27) 99715-0704  
E-mail: drakettymachado@gmail.com

Pesquisador: Letícia Fonseca Favarato Freitas Lima  
Telefone: (27) 981513477  
E-mail: leticiafavarato@hotmail.com

Hospital Universitário Cassiano Antônio de MORAES (HUCAM),  
Vitória-ES, 21 de junho de 2021.

---

ketty Lysie Libardi Lira Machado

---

Letícia Fonseca Favarato Freitas Lima

## **Anexo II**

### **SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE**

Nós, ketty Lysie Libardi Lira Machado e Letícia Fonseca Favarato Freitas Lima, responsáveis pelo projeto de pesquisa intitulado “Doença relacionada a IgG4: relato de caso e revisão de literatura”, solicitamos perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE para coleta de dados, tendo em vista que trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de informações já registradas em prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes, o que não interferiu no cuidado recebido pelo paciente no serviço.

Declaramos que o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes para fins de pesquisa científica, será feito somente após aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética.

Informamos também, que o sigilo das informações levantadas está assegurado pelo Termo de Sigilo e Confidencialidade, o qual garante que estas informações não serão divulgadas fora deste projeto.

Nestes termos, nos comprometemos a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares.

Pesquisadora: ketty Lysie Libardi Lira Machado  
Telefone: (27) 99715-0704  
E-mail: drakettymachado@gmail.com

Pesquisador: Letícia Fonseca Favarato Freitas Lima  
Telefone: (27) 981513477  
E-mail: leticiafavarato@hotmail.com

Hospital Universitário Cassiano Antônio de MORAES (HUCAM), Vitória-ES, 21 de junho de 2021.

---

ketty Lysie Libardi Lira Machado

---

Letícia Fonseca Favarato Freitas Lima

### ANEXO III

#### CARTA DE ANUÊNCIA

**De:** Serviço de Reumatologia, Letícia Fonseca Favarato Freitas Lima - Médica/residente.

**Para:** Centro de Pesquisa Clínica da UFES/HUCAM

Prezado Doutor,

Eu Letícia Fonseca Favarato Freitas Lima, solicito autorização Institucional para realização de projeto de pesquisa intitulado :“ Doença relacionada a IgG4: relato de caso e revisão de literatura ”, com o(s) seguinte(s) objetivo(s):: Relato de caso clínico em paciente seguido no ambulatório de Reumatologia UFES, com a seguinte metodologia: Análise de prontuários físicos e informatizados, necessitando portanto, ter acesso aos dados a serem colhidos no setor de Serviço de Reumatologia da instituição. Aproveito a oportunidade para informar que esta pesquisa NÃO ACARRETA ÔNUS PARA O HOSPITAL.

Atenciosamente,

.....  
Letícia Fonseca Favarato Freitas Lima

#### **Contato**

E- mail: leticiafavarato@hotmail.com

Telefone: (27) 981513477

(Para uso do HUCAM)

**Concordamos com a solicitação**       **Não concordamos com a solicitação**

Declaro que estou ciente dos objetivos, métodos e técnicas que serão utilizados nessa pesquisa, conforme me foi apresentado em projeto escrito e que a instituição possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa. Concordo em fornecer os subsídios para seu desenvolvimento, desde que seja assegurado o que segue:

- 1) O cumprimento das determinações éticas da Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde;
- 2) A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa;
- 3) Que não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação nessa pesquisa;
- 4) No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar minha anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

O referido projeto será realizado no(a) Serviço Ambulatorial desse Hospitale poderá ocorrer somente a partir da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Informo ainda, que para início do projeto esta direção deve ser informada da aprovação do CEP, pelo pesquisador, através do envio de cópia da carta de aprovação.

**Pendência (s) para anuência:**

.....  
.....  
.....

Vitória, ...../...../.....

.....  
Coordenador do Centro de Pesquisa Clínica do HUCAM