

SOCIEDADE BRASILEIRA
DE REUMATOLOGIA

RADAR

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA



Nº 4 • ANO 1
JUL/AGO/SET 2017

Em busca de evidências

Este mês a nova edição do RADAR SBR mantém o foco em novidades da literatura médica reumatológica que possam nos estimular a novas estratégias de manejo dos nossos pacientes e a consolidar a nossa prática. No mundo onde a informação voa na velocidade da internet, o reumatologista necessita estar atualizado para que possa prestar serviço de excelência em ajudar o paciente e sua família na tarefa difícil de manter a saúde e a qualidade de vida.

Os novos DMARDs sintéticos trazem uma nova perspectiva para o manejo da artrite reumatoide. De uso conveniente oral, fármacos como o tofacitinibe já fazem parte do arsenal para o manejo desses pacientes. O RADAR SBR examina nesta edição um estudo comparativo entre tofacitinibe associado a metotrexate versus adalimumabe associado a metotrexate. Os resultados desse ensaio nos ajudam a colocar os inibidores de Janus quinase nas etapas do treat to target na artrite reumatoide.

Antenado à epidemia de deficiência da vitamina D e às inúmeras recomendações para seu diagnóstico e tratamento, apresentamos uma revisão cheia de insights acerca do tema. Em publicação recente, o renomado Professor Roger Bouillon nos brinda com o resumo da extensa evidência acerca do papel da vitamina D sobre desfechos esqueléticos e extra-esqueléticos na saúde humana. Pontos onde a literatura converge e diverge sobre o diagnóstico e manejo da insuficiência ou deficiência da vitamina D são cuidadosamente abordados.

O RADAR também traz uma discussão acerca das recentes e controversas recomendações do EULAR para o uso de métodos de imagem na osteoartrite. O uso e as limitações da radiografia convencional em pacientes com osteoartrite são levantados.

Outras questões cotidianas da prática reumatológica de consultório foram recentemente abordadas na literatura e não poderiam deixar de ilustrar esse RADAR. Podemos permitir o uso de bebidas alcoóli-

cas em pacientes em uso de metotrexate? Existe uma quantidade segura quando se pesa a segurança e a hepatotoxicidade nesse cenário? Veja resposta a essa pergunta e ao que fazer com a medicação usada no manejo das doenças reumáticas em paciente que serão submetidos a artroplastia total do quadril ou joelho nesta edição.

Foram também visitadas as recentes diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e manejo das vasculites ANCA-associadas. Os trabalhos de nossos colegas publicados na Revista Brasileira de Reumatologia merecem a nossa atenção. As novidades nesta área vão muito além da nomenclatura das vasculites e passam necessariamente pelo manejo farmacológico. Outro manuscrito que recebeu nossa atenção diz respeito a manifestações que ficam de fora dos critérios diagnósticos da síndrome antifosfolípide e novos avanços técnicos para o seu diagnóstico. Liderada pelo Dr Khamashta, a publicação examina muitos dos cenários onde a síndrome antifosfolípide pode ser diagnosticada.

Caíram no nosso RADAR ainda nesta edição um estudo controverso acerca do uso da infiltração intra-articular com hexacetonido de triancinolona no manejo da osteoartrite de joelho e um outro estudo sobre a importância de como abordar as questões sexuais no contexto das doenças reumáticas. Ambas as publicações agora resumidas neste material nos inspiram a questionar nossa prática e estar sempre em busca de formas alternativas de ver velhos problemas.

Mais uma vez reiteramos o nosso empenho em trazer ao interesse dos colegas evidências científicas que possam ser de aplicação direta ou translacional imediata para nossa prática. Desejamos a todos uma leitura agradável,

Charles Helden de Moura Castro
Edgard Torres dos Reis Neto
Thauana Luiza de Oliveira

**Diretoria Executiva da SBR**

Gestão 2016-2018

Presidente

Georges Basile Christopoulos

Secretária geral

Maria Amazile Ferreira Toscano

1º Secretário

Cleandro Pires de Albuquerque

2ª Secretária

Lilian David de Azevedo Valadares

Tesoureiro

Roberto Cordeiro de Andrade Teixeira

Vice-tesoureiro

Roberto Calil

Diretor Científico

José Tupinambá Souza Vasconcelos

Ouvidor

Fernando Neubarth

Presidente Eleito

José Roberto Provenza

RADAR SBR**Coordenação editorial**

Charles Heldan de Moura Castro, CRM SP 76801

Edgard Torres dos Reis Neto, CRM SP 114511

Thauana Luiza de Oliveira, CRM SP 152304

Sociedade Brasileira de Reumatologia

Av. Brig. Luís Antônio, 2.466, conjuntos 92/93/94

01402-000 - São Paulo - SP

Tel.: (11) 3289-7165 / 3266-3986

www.reumatologia.org.br@ contato@reumatologia.org.br@ boletimsbr@hotmail.com**Representante junto à Panlar**

Adil Muhib Samara – SP

Antonio Carlos Ximenes – GO

Maria Amazile Ferreira Toscano – SC

Representante junto ao Ministério da Saúde

Ana Patrícia de Paula – DF

Mário Soares Ferreira – DF

Representante junto à AMB

Eduardo de Souza Meirelles – SP

Ivone Minhoto Meinão – SP

Hellen Mary da Silveira de Carvalho – DF

Estratégia oral de inibição de JAK para manejo da Artrite Reumatoide

Em ensaio clínico recentemente publicado na prestigiosa Lancet, os efeitos terapêuticos da inibição de Janus quinase (JAK) pelo tofacitinibe foram testados comparativamente ao adalimumabe em pacientes com artrite reumatoide (AR) e resposta insatisfatória ao metotrexato. Para pacientes com AR em atividade de doença apesar da terapia prévia com metotrexato, a combinação de tofacitinibe com metotrexato foi tão eficaz quanto a combinação adalimumabe mais metotrexato em um ensaio clínico comparativo (*head to head*). Por outro lado, a monoterapia com tofacitinibe não demonstrou inferioridade em relação a qualquer terapia combinada (tofacitinibe mais metotrexato ou adalimumabe mais metotrexato). Esses resultados sugerem que, em pacientes com AR que tiveram resposta incompleta (ao metotrexato) mas que podem tolerar o metotrexato, seria melhor primeiro adicionar o tofacitinibe, em vez de mudar a terapia para o tofacitinibe em monoterapia.

O estudo, denominado Estratégia ORAL, foi um estudo controlado randomizado de fase 3 com duração de 1 ano que incluiu pacientes em 194 centros em 25 países. Aos 6 meses, 46,0% (n = 173) dos pacientes que foram tratados com o inibidor de Janus quinase (JAK) administrado por via oral tofacitinibe (5 mg duas vezes ao dia) associado a metotrexato obtiveram uma resposta ACR50 comparável aos 43,8% (n = 169) dos pacientes tratados com adalimumabe (40 mg SC a cada duas semanas) mais metotrexato que alcançaram este mesmo desfecho primário. Entre aqueles que receberam a monoterapia com tofacitinibe (5 mg duas vezes ao dia), 38,3% (n = 147) obtiveram uma resposta ACR50 aos 6 meses. As taxas de interrupção da terapia devido a eventos adversos foram semelhantes em todos os três grupos de tratamento.

Extensões desse ensaio clínico estão em andamento para avaliar se a terapia com metotrexato pode ser retirada após um estado de baixa atividade de doença ter sido alcançado com a combinação de tofacitinibe e metotrexato. Se um paciente apresenta boa resposta a combinação, então uma tentativa pode ser feita para diminuir ou descontinuar o metotrexato, com a expectativa de que a maioria dos pacientes possa fazê-lo.

Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, DeMasi R, Soma K, Zhang R, Takiya L, Tatulych S, Mojciak C, Krishnaswami S, Menon S, Smolen JS.

ORAL STRATEGY INVESTIGATORS.**EFFICACY AND SAFETY OF TOFACITINIB****MONOTHERAPY, TOFACITINIB WITH METHOTREXATE, AND ADALIMUMAB WITH METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (ORAL STRATEGY):****A PHASE 3B/4, DOUBLE-BLIND, HEAD-TO-HEAD, RANDOMISED CONTROLLED TRIAL.**

Lancet. 2017 Jul 29;390(10093):457-468.

doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5. Epub 2017 Jun 16.

Visitando as recomendações para suplementação da vitamina D

A vitamina D é essencial para a homeostase do cálcio e dos ossos. Os seres humanos são em grande parte dependentes da fotossíntese da vitamina D induzida por radiação UVB, uma vez que poucos alimentos contêm vitamina D. No entanto, a mesma radiação que produz a vitamina D também é cancerígena e causa danos ao DNA, embora apenas após um longo tempo pós-exposição. Em vista da crescente expectativa de vida, evitar a exposição excessiva ao sol parece muito prudente. Vários grupos de indivíduos têm insuficiência ou deficiência da vitamina D em virtude da baixa síntese endógena combinada a limitada ingestão de fontes naturais e, portanto, precisam de suplementação de vitamina D. Os governos e as sociedades científicas atualizam regularmente suas recomendações para a ingestão de vitamina D, especialmente para os grupos que devem (crianças) ou que preferem (especialmente indivíduos idosos) evitar a luz solar direta. Numa extensa e detalhada revisão, o professor Roger Bouillon nos oferece uma visão geral de tais diretrizes e uma análise comparativa entre as mesmas.

A revisão aponta que os humanos da era moderna podem esperar viver uma vida longa e, portanto, precisam fazer uma escolha entre a exposição à radiação cancerígena UVB e a manutenção de um *status* ótimo de vitamina D.

Existe um consenso bastante grande que todos os bebês devem receber 400 unidades internacionais (UI) (10 µg) de vitamina D diariamente durante o primeiro ano de vida e que os indivíduos idosos devem ter acesso a suplementação de vitamina D (em doses recomendadas variando de 400 UI a 800 UI diariamente na maioria das diretrizes governamentais, mas em doses mais elevadas em outras recomendações). No entanto, a implementação completa desta diretriz é problemática em muitos países ao redor do mundo. O desacordo perdura em relação à concentração ótima de 25-hidroxivitamina D, e a implementação da recomendação ainda é problemática.

Os estudos determinam que todas as crianças ou adultos que não possuem exposição suficiente à luz solar precisam de uma suplementação de vitamina D; no entanto, nenhum acordo foi alcançado quanto à dosagem, e a implementação desta recomendação é considerada fraca.

Todas as diretrizes concordam unanimemente que níveis séricos da 25-hidroxivitamina D (25OHD) inferiores a 25 nmol/L (10 ng/mL) devem ser evitados em todas as idades. Crianças e adultos que têm exposição solar limitada devem receber suplementação de vitamina D, mas as doses recomendadas variam amplamente (de 200 UI a 2.000 UI diariamente), em consonância com o desacordo quanto à concentração mínima desejada de 25OHD no soro (que varia de 25 nmol/L ou 10 ng/mL a mais de 100 nmol/L ou mais de 40 ng/mL).

O autor sugere que a OMS, apoiada por seus Estados

membros, deva implementar uma estratégia para erradicar o raquitismo associado à deficiência de vitamina D (e cálcio) com estratégias dirigidas para incrementar a saúde óssea.

Bouillon R.

COMPARATIVE ANALYSIS OF NUTRITIONAL GUIDELINES FOR VITAMIN D.

Nat Rev Endocrinol. 2017 Aug;13(8):466-479.

doi: 10.1038/nrendo.2017.31. Epub 2017 Apr 7.

Recomendações EULAR para uso de métodos por imagem para manejo da osteoartrite

Em publicação recente, uma força-tarefa do EULAR publicou recomendações baseadas em evidências para o uso de imagens no manejo clínico da osteoartrite (OA) sintomática de articulações periféricas. Nesta publicação a força-tarefa do EULAR recomenda o uso da radiografia convencional como ferramenta para a avaliação clínica da OA.

A recomendação é controversa no sentido em que a força-tarefa EULAR recomenda o uso da imagem para avaliação inicial da OA *somente* quando a apresentação clínica é atípica e o uso rotineiro da imagem para acompanhamento clínico *somente* quando o paciente apresenta progressão inesperadamente rápida dos sintomas ou modificação das características clínicas. Eles também recomendam o uso da radiografia convencional antes de qualquer outra modalidade de imagem e enfatizam a importância de usar incidências radiográficas apropriadas para a detecção ideal de características da OA. Ao mesmo tempo, os autores afirmam que os recursos de imagem não preveem a resposta ao tratamento não cirúrgico e que não recomendam o uso de imagens para esse propósito.

Para a avaliação de pacientes que apresentam queixa clínica de dor, ocorrência comum, a radiografia convencional possui importantes limitações. Nas articulações do joelho e do quadril, por exemplo, a radiografia não permite a visualização de tecidos que podem ser fonte de dor, como a sinóvia, o menisco, as lesões da medula óssea e os ligamentos. As anormalidades nessas estruturas de partes moles são comuns mesmo quando as radiografias são normais e muitos pacientes com dor no joelho ou no quadril não apresentam evidência de OA radiográfica. Os osteófitos podem ser visualizados por radiografia, mas não são conhecidos como causa de dor; da mesma forma, a radiografia pode ser usada para avaliar a espessura do espaço articular, que permite a avaliação indireta da espessura da cartilagem, mas a própria cartilagem é aneural e não pode ser uma causa direta da dor.

Outro ponto muito discutível do manuscrito diz respeito a indicação de outras ferramentas de imagem que não a radiografia convencional. Em comparação com os achados da ressonância magnética (RM), o estreitamento do espaço articular radiográfico não é sensível nem específico como medida



da progressão da doença na OA. O estreitamento do espaço articular resulta não apenas do desgaste da cartilagem, mas também da extrusão meniscal e a radiografia não pode diferenciar entre os dois. Além disso, uma proporção substancial de joelhos com perda de cartilagem não será identificada como tal por radiografia isolada; um defeito focal da cartilagem não causará estreitamento do espaço das articulações e qualquer perda de cartilagem no côndilo femoral posterior não será detectada por causa da natureza projetada da radiografia. Por estas razões, a imagem com RM não deve deixar de ser solicitada apenas porque o paciente não tem uma “progressão rápida e inesperada alteração de sintomas ou características clínicas” (o cenário em que a força-tarefa do EULAR recomenda a imagem de RM para seguimento) ou porque o paciente tem uma radiografia totalmente normal. Baseado nas limitações da técnica radiográfica, os autores afirmam que o seguimento por imagem de rotina de pacientes com OA com base apenas na radiografia não é recomendado.

As recomendações do manuscrito são consonantes com o conceito de que OA é uma doença que não possui tratamento médico efetivo. Nenhum fármaco modificador da evolução e curso de doença (DMARD) tem sido reconhecido na OA até o momento. Esforços continuarão no sentido de encontrar um DMARD para OA, bem como ferramentas mais confiáveis para avaliar diagnóstico e progressão.

Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, Bijlsma JWJ, Boyesen P, D’Agostino MA, Doherty M, Fodor D, Kloppenburg M, Miese F, Naredo E, Porcheret M, Iagnocco A.

EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF IMAGING IN THE CLINICAL MANAGEMENT OF PERIPHERAL JOINT OSTEOARTHRITIS.

Ann Rheum Dis. 2017 Sep;76(9):1484-1494. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210815. Epub 2017 Apr 7.

É necessário refletirmos sobre a indicação de infiltrações com glicocorticoides na osteoartrite de joelhos?

A osteoartrite (OA) de joelhos é responsável por elevados custos de tratamento, particularmente devido à artroplastia, e infelizmente, ainda não dispomos de medicamentos que sejam capazes de alterar o curso da doença e evitar sua progressão.

No manejo de pacientes com OA de joelhos, frequentemente realizamos infiltrações intra-articulares com glicocorticoides (GC) com o intuito de reduzir o componente inflamatório da doença. Contudo, alguns estudos observacionais evidenciaram efeitos adversos desses procedimentos sobre a cartilagem, sugerindo algum potencial deletério. Para elucidar melhor essa questão, foi realizado um estudo randomizado e

duplo-cego, de dois anos de seguimento, comparando infiltrações com hexacetonido de triancinolona (HT) (1ml de solução a 40mg/ml) versus solução salina (1ml a 0,9%).

Foram recrutados 140 pacientes com idade ≥ 45 anos, com OA de joelhos definida pelos critérios do *American College of Rheumatology*, com sinovite/derrame articular evidente à ultrassonografia e classificação de Kellgren-Lawrence (KL) de II ou III. Foram excluídos pacientes com doenças autoimunes, sepse prévia, osteonecrose ou uso de GC orais, indometacina, glucosamina e/ou condroitina. Adicionalmente, foram excluídos aqueles submetidos a infiltração com corticosteroides ou ácido hialurônico nos três meses que antecederam o estudo, assim como aqueles com comorbidades (diabetes e hipertensão descontroladas, HIV). Se necessário, era permitido o uso de paracetamol, suspenso pelo menos dois dias antes da avaliação da dor.

Trimestralmente, os pacientes eram avaliados quanto à pressão arterial, exame clínico dos joelhos, dor (escala de dor, questionário *Western Ontario and McMaster Universities [WOMAC]*) e função (teste de caminhada de 20 metros, levantar-se da cadeira, *Short Form Health Survey [SF-36]*). Adicionalmente, foram medidos os níveis de hemoglobina glicada e realizadas radiografias de joelhos no início do seguimento e ressonância nuclear magnética (RNM) nos tempos 0, 12 e 24 meses. Por meio da RNM foram avaliadas a espessura média da cartilagem e lesões na medula óssea adjacente. Todas as análises foram realizadas por intenção de tratar.

Dentre os 140 pacientes inicialmente randomizados, 54 (84%) pacientes do grupo que recebeu HT e 60 (86%) do grupo controle finalizaram o estudo. Houve significativa redução do volume de cartilagem no grupo HT comparado ao controle (-0,21mm vs -0,10mm; 95% IC -0,20 a -0,03), sem diferença entre os grupos quanto à melhora na dor e função.

Ainda que não seja estabelecido qual o valor de redução do volume da cartilagem clinicamente significativa, esse estudo evidenciou que a infiltração com HT não apresentou efeito sustentado no controle da inflamação pela OA e não impediu a progressão da perda da cartilagem, na verdade aparentemente acelerando esse processo.

Os achados desse estudo, que tem limitações como a dose possivelmente baixa de HT e intervalo trimestral de avaliação, indicam que talvez o benefício da infiltração com HA no alívio da dor pela OA não justifique seus potenciais riscos sobre a cartilagem. Em substituição a esse procedimento, tão frequentemente empregado em nossa prática, necessitamos de medicamentos que sejam efetivamente seguros e eficazes no tratamento da OA.

McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al.

EFFECT OF INTRA-ARTICULAR TRIAMCINOLONE VS SALINE ON KNEE CARTILAGE VOLUME AND PAIN IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.

JAMA. 2017 May 16;317(19):1967-75.



Doutor, se eu tomar o metotrexato, poderei consumir álcool?

A hepatotoxicidade do metotrexato (MTX) é bem estabelecida, mas até o momento não há recomendações formais sobre qual o potencial tóxico do álcool quando consumido pelos pacientes em uso dessa medicação. A recomendação do *American College of Rheumatology* é de que o consumo regular de álcool nesse contexto deva ser evitado, já que não há dados até o momento que assegurem qual quantidade não oferece grande risco.

O objetivo desse estudo foi quantificar o risco de hepatotoxicidade pelo álcool em um grupo de pacientes com artrite reumatóide (AR) de uma base de dados nacional do Reino Unido, a *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD), iniciada em 1987 e que incluiu os dados de atenção primária de cerca de oito por cento da população. No Reino Unido, o MTX é tipicamente iniciado pelo reumatologista em nível de atenção secundária, mas as prescrições subsequentes e a monitorização laboratorial são realizadas pelo médico generalista.

O desfecho de interesse do estudo foi avaliar episódios de elevação de transaminases acima de pelo menos três vezes o limite superior da normalidade ("transaminite"). O consumo de álcool era caracterizado como sim/não e em unidades consumidas por semana, sendo que uma unidade representa 10 mL ou oito gramas de álcool puro.

A taxa de "transaminite" foi calculada por 1000 pessoas-ano para todos os pacientes, depois para aqueles que consumiam álcool ou não e por fim, para cada categoria de acordo com o consumo de álcool (0 a 1-7 unidades: leve; 8-14 unidades: moderado; 15-21 unidades: moderadamente elevado; >21 unidades: elevado).

De um total de 44.586 pacientes com AR, foram incluídos 11.839 indivíduos. A maioria dos pacientes (78%) consumiam ≤ 7 unidades de álcool por semana, incluídos aí os que não consumiam. Apenas oito por cento consumiam mais do que 14 unidades de álcool por semana. De acordo com a definição de "transaminite", foram 530 episódios em 47.090 pessoas-ano (11,26 por pessoas-ano). A taxa de "transaminite" foi similar entre os pacientes que consumiam qualquer número de unidades de álcool por semana e aqueles que não o consumiam, independentemente da idade e do sexo. No modelo Cox, o *hazard ratio* (HR) foi de 1,06 (IC 95% 0,86-1,30) quando comparados consumidores e não consumidores de álcool. De acordo com esse modelo, apenas com doses acima de 21 unidades por semana é que o HR foi 1,85 (IC 95% 1,17-2,93).

Finalmente, demonstrou-se que quando o consumo de álcool foi abaixo de 14 unidades por semana, a probabilidade de apresentar aumento de pelo menos 50% do nível de transaminases foi de 0,93%. Já para o consumo acima de 14 unidades por semana, essa probabilidade foi de 33% para consumo de 15-21 unidades e de 81% quando acima de 21 unidades.

Portanto, esse estudo demonstrou que o risco de elevação de transaminases em pacientes com AR e em uso de MTX não se elevou com o consumo de álcool, sendo semelhante ao risco daqueles que não o consomem quando ≤ 14 unidades são ingeridas ao longo da semana.

Humphreys JH, Warner A, Costello R, Lunt M, Verstappen SMM, Dixon WG.

QUANTIFYING THE HEPATOTOXIC RISK OF ALCOHOL CONSUMPTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TAKING METHOTREXATE.

Ann Rheum Dis. 2017 Sep;76(9):1509-14.

Vasculites ANCA-associadas: recomendações da nossa sociedade (SBR)

As vasculites associadas ao ANCA (VAA) incluem a granulomatose com poliangiite (GPA, anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener), poliangiite microscópica (PAM), granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA, anteriormente conhecida como síndrome de Churg-Strauss) e VAA limitada a órgãos, por exemplo, vasculite limitada ao rim (VLR).

Foi feita uma revisão sistemática da literatura de 1992 a outubro de 2016 utilizando-se a estratégia PICO (*Patient, Intervention, Control and Outcome* – Paciente, Intervenção, Controle e desfecho). As questões PICO foram baseadas em diferentes aspectos do tratamento de indução de pacientes com VAA, incluindo GPA, PAM e VLR. Estudos que avaliaram pacientes com GEPA não foram incluídos nesta revisão sistemática, pois sua fisiopatologia é diferente daquela de outras formas de VAA e pacientes com GEPA não foram incluídos em ensaios clínicos que avaliaram o tratamento em outras formas de VAA.

A partir da revisão sistemática, foram estabelecidas 16 recomendações, algumas delas sintetizadas abaixo.

O tratamento de indução de todo paciente com VAA em atividade deve incluir glicocorticoides (GC) sistêmicos, mas sempre associados a imunossupressor sintético ou biológico. Recomenda-se o uso de prednisona ou equivalente na dose de 0,5 a 1 mg/Kg/dia, sendo a terapia endovenosa reservada para os casos mais graves, com risco de vida, e na dose de 0,5 a 1 g/dia de metilprednisolona por um a três dias. Para que tanto os efeitos deletérios dos GC quanto o risco de recidivas sejam minimizados, doses elevadas iniciais devem ser mantidas por uma a quatro semanas, seguida por redução de 10 mg a cada duas a quatro semanas até a dose de 20 mg/dia. Depois, a redução deve ser lenta, em geral de 2,5 a 5 mg a cada duas a quatro semanas, até a suspensão completa, ao longo de pelo menos seis meses.

Em relação à ciclofosfamida (CFM), principal medicação utilizada na indução das VAA, está indicada na indução dos casos de VAA generalizada ou grave, ou ainda naqueles com



a forma localizada ou inicial, mas refratários a outros imunossuppressores, como o metotrexato (MTX). A indução com CFM deve ser limitada a três a seis meses, substituída por uma terapia menos tóxica assim que a remissão ocorrer. No que diz respeito à dose e via de administração, em curto prazo não há diferenças quanto ao uso de CFM oral na dose de 2 mg/Kg/dia (máximo de 200 mg/dia) ou em pulsoterapia endovenosa na dose de 15 mg/Kg por três vezes com intervalo de 15 dias e após a cada três semanas e por três a seis meses.

No tratamento de indução das formas localizadas e não graves de VAA, o MTX pode ser utilizado como opção, na dose de 20-25 mg/semana.

Nos casos graves e com toxicidade à CFM ou com contraindicações ao uso da mesma, pode ser utilizado o rituximabe (RTX), que foi não inferior à CFM na terapia de indução das VAA. A dose pode ser 375 mg/m² semanalmente por quatro semanas ou duas infusões de 1g com intervalo de duas semanas entre elas. Adicionalmente, é uma opção para os casos de recorrência de atividade de doença. Os cuidados que devem preceder a administração do RTX, incluindo a realização das sorologias para hepatites virais, HIV, vacinação e rastreio para tuberculose latente são os mesmos já preconizados para as demais doenças autoimunes em que a medicação também é empregada. Recomendou-se que sejam medidos os níveis séricos basais de imunoglobulinas e realizada a contagem de linfócitos B antes e logo após a infusão do RTX. Os níveis de imunoglobulinas devem ser medidos antes de cada administração do RTX. Em caso de IgG abaixo de 500 mg/L, deve-se avaliar a necessidade de reposição de imunoglobulinas por via endovenosa.

No que concerne à azatioprina, há indicação de seu uso apenas como terapia de manutenção dos casos que alcançaram a remissão da doença, como profilaxia de recidivas.

Por fim, recomendou-se que a profilaxia para pneumocistose, realizada com 400/80 mg por dia ou 800/160 mg três vezes na semana de sulfametoxazol e trimetoprim seja indicada aos pacientes com VAA que estejam em terapia de indução com GC ou RTX.

Souza AWS de, Calich AL, Mariz H de A, Ochrop MLG, Bacchiega ABS, Ferreira GA, *et al.*

RECOMMENDATIONS OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY FOR THE INDUCTION THERAPY OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS.

Rev Bras Reumatol. 2017;(x x):1-13.

Consenso com ortopedistas? Pelo menos no manejo de drogas antirreumáticas no peri-operatório de cirurgias eletivas de prótese total de quadril e joelho!

O *American College of Rheumatology* (ACR) publicou em agosto de 2017 orientações para o manejo peri-operatório de drogas antirreumáticas em cirurgias eletivas de prótese total de quadril (PTQ) e prótese total de joelho (PTJ). O artigo encontra-se disponível gratuitamente no site do ACR.

A melhora do arsenal terapêutico e o desenvolvimento de novas drogas sintéticas e biológicas inseridas na prática do médico reumatologista, aliado ao aumento da sobrevida da população, são fatores que contribuíram para que cirurgias ortopédicas tenham se tornado cada vez mais frequentes. Com isso, dúvidas acerca do manejo das drogas antirreumáticas no período peri-operatório passaram a nortear médicos reumatologistas e ortopedistas e levantam questionamentos pelos próprios pacientes sobre como proceder neste período, principalmente no que concerne ao risco de piora da atividade da doença, aumento do risco de infecção e uma possível interferência destas drogas na cicatrização da ferida operatória.

Estudos relatam que no momento da artroplastia, 46% dos pacientes com artrite reumatoide (AR) encontram-se em uso de drogas biológicas, 67% recebem drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs) sintéticas e 25% encontram-se em uso de glicocorticoide, enquanto 75% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) utilizam droga imunossupressora e 15% glicocorticoide.

Elaborado através do encontro de reumatologistas e ortopedistas especializados em artroplastia de quadril e joelho, foram inicialmente formuladas as questões que precisavam ser respondidas nas recomendações, fornecendo informações sobre quando as drogas precisam ser continuadas ou suspensas, quando devem ser reiniciadas após o procedimento cirúrgico e qual seria a dose ideal de corticoide no período peri-operatório. Foram incluídas DMCDs sintéticas, agentes biológicos, tofacitinibe e glicocorticoides em pacientes com AR, espondilite anquilosante (EpA), artrite psoriásica (APs), artrite idiopática juvenil (AIJ) e LES.

Foram elaboradas sete recomendações com baixa a moderada qualidade de evidência para o período peri-operatório de cirurgia eletiva de PTJ ou PTQ:

1. Para pacientes com AR, EpA, APs, AIJ e LES recebendo DMCDs não biológicas deve-se continuar a mesma dose do metotrexate, leflunomide, hidroxiquina e/ou sulfassalazina (nível de evidência baixa a moderada).
2. Para pacientes com AR, EpA, APs, AIJ ou LES em uso de droga biológica, deve-se suspender a droga antes da cirurgia e planejar a cirurgia para o final da dose do ciclo de acordo com cada medicação específica (nível de evidência baixa).



3. Para pacientes com AR, EpA, APs e AIJ sugere-se suspender tofacitinibe pelo menos sete dias antes da cirurgia de PTJ ou PTQ (nível de evidência baixa).
4. Para paciente com LES e manifestação grave, deve-se continuar com a dose atual de metotrexate, micofenolato de mofetil, azatioprina, ciclosporina ou tacrolimus durante todo o período cirúrgico (nível de evidência baixa).
5. Para pacientes com LES e manifestações não graves, deve-se suspender a dose ou uso atual do micofenolato de mofetil, ciclosporina ou tacrolimus uma semana antes da cirurgia (nível de evidência baixa).
6. Para pacientes com AR, EpA, APs, AIJ e LES deve-se reiniciar a terapia biológica assim que a ferida operatória mostrar evidência de cicatrização adequada (habitualmente dentro de 14 dias); ser retirada sutura / grampos; não haver evidência de edema, rubor ou drenagem; e ausência de evidência de infecção cirúrgica (nível de evidência baixa).
7. Para pacientes com AR, EpA, APs e LES prefere-se continuar com a dose diária atual de glicocorticoide naqueles que já o utilizam do que administrar doses peri-operatórias supra fisiológicas de glicocorticoide (nível de evidência baixa).

A maior limitação destas recomendações é a falta de estudos de alta qualidade e evidências robustas acerca do uso destas medicações sobre o risco de piora da atividade de doença ou infecções. Além disso, estas orientações não podem ser extrapoladas para outras cirurgias que não sejam a PTQ e PTJ. Entretanto, embora mais estudos sejam necessários para melhorar a qualidade do nível de evidência, estas podem ser o primeiro passo para o desenvolvimento de novos ensaios clínicos e evidências acerca de um tema tão relevante para prática clínica de reumatologistas e ortopedistas.

Goodman SM, Springer B, Guyatt G, *et al.* 2017
AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY/AMERICAN ASSOCIATION OF HIP AND KNEE SURGEONS GUIDELINE FOR THE PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF ANTIRHEUMATIC MEDICATION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES UNDERGOING ELECTIVE TOTAL HIP OR TOTAL KNEE ARTHROPLASTY.
Arthritis Care & Res 2017; 69: 1111–24.

Sexo também é vida! Converse com o seu reumatologista!

A Reumatologia é uma especialidade ampla, que passeia da psiquiatria à ortopedia, passando por toda a clínica médica. O conceito de saúde como bem-estar biopsicossocial e atendimento integral ao indivíduo como um ser único inserido na sociedade encaixa-se como uma luva em nossa especialidade. Em artigo ímpar de revisão, Ostensen (2017) discorre sobre os principais pontos a serem avaliados na saúde sexual, fertilidade e aconselhamento sexual do paciente com doença reumática.

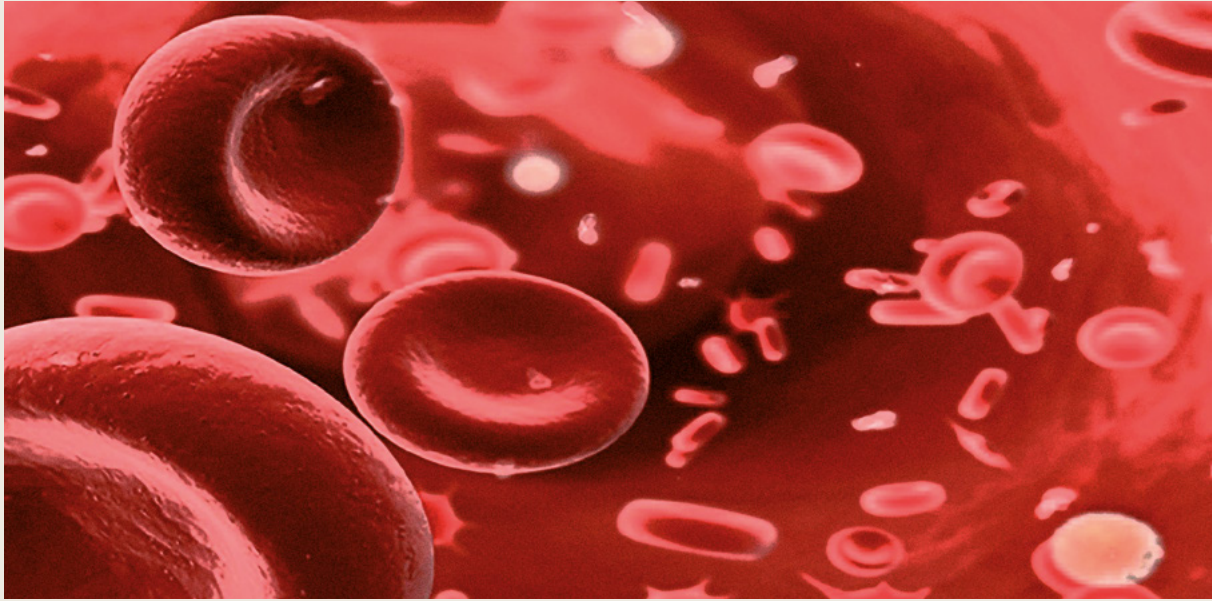
Conversar sobre sexo com o paciente nem sempre é fácil, mas faz-se necessário. Seja por barreiras do próprio paciente ou mesmo do médico, quebrar este tabu pode trazer inúmeros benefícios para a relação médico-paciente com resultados expressivos na qualidade de vida do paciente. Como muitas doenças reumáticas autoimunes acometem principalmente indivíduos jovens, com vida sexual ativa e planos de constituição de família em futuro próximo, cabe ao médico auxiliar o paciente neste planejamento.

Por outro lado, estudos demonstram que o número de indivíduos na família é menor entre pacientes com doenças reumáticas. Tal fato de causas multifatoriais pode ter origem na própria doença, incluindo o impacto da doença sobre a função sexual do paciente, a diminuição da função gonadal por uso de medicações ou pela própria doença, perdas fetais decorrentes de eventos trombóticos e/ou inflamatórios ou mesmo por opção pessoal por receio de riscos à própria saúde pela gestação. São discutidos, por exemplo, o impacto da ciclofosfamida na diminuição da fertilidade tanto em homens como mulheres e da sulfassalazina em homens, assim como do uso de anti-inflamatórios não hormonais no atraso ou inibição temporária da ovulação, drogas estas de uso rotineiro na prática do reumatologista. Além de fatores associados à própria doença ou ao seu tratamento, são descritos mecanismos psicológicos que acompanham doenças crônicas que interferem no desempenho sexual do indivíduo.

Iniciar esta abordagem com o paciente e deixá-lo à vontade para conversar, auxiliando-o a identificar as inúmeras possibilidades existentes para melhora da sua qualidade de vida sexual e preservação da fertilidade devem ser discutidas em cada consulta.

Devemos estar preparados no dia a dia para este acolhimento. O gerenciamento de pacientes de ambos os sexos deve incluir o planejamento familiar regular, o tratamento efetivo da alta atividade da doença, o aconselhamento sexual e, se necessário, o tratamento da infertilidade.

Ostensen M.
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH IN RHEUMATIC DISEASE.
Nat Rev Rheumatol 2017; 13: 485–93.



Manifestações não incluídas nos critérios de classificação para síndrome antifosfolípide: quem ainda não viu, com certeza verá!

Trata-se de artigo de revisão amplo e completo, em que os autores descrevem de forma clara e objetiva desde as manifestações clínicas não incluídas nos critérios de classificação da Síndrome Antifosfolípide (SAF), passando pelos novos anticorpos possivelmente envolvidos na sua patogênese, até avanços recentes nas técnicas para avaliação dos anticorpos antifosfolípides (aPL).

Inicialmente descrita na década de 1980 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), nos anos seguintes, dada as suas manifestações clínicas peculiares e específicas, tornou-se claro que a SAF não ocorria apenas neste grupo de pacientes. Nos últimos 30 anos, com novos conhecimentos acerca dos aPL e sua participação na patogênese da doença, foram descritas diversas outras manifestações clínicas além daquelas inicialmente relatadas nos critérios clínicos (trombose venosa e/ou arterial e morbidade gestacional), incluindo livedo reticular, plaquetopenia, nefropatia, doença cardíaca valvar, anemia hemolítica, coreia e mielite. São discutidas as limitações e evidências que levam a crer que estas manifestações são decorrentes da própria doença, os achados considerados mais típicos e os métodos diagnósticos utilizados para elucidação diagnóstica.

Outro tópico caloroso, é a identificação de novos anticorpos antifosfolípides além daqueles já incluídos nos critérios de Sidney (anticardiolipina IgG e IgM,

Anti-Beta2-Glicoproteína I IgG e IgM e anticoagulante lúpico). Iniciando com uma breve revisão dos novos mecanismos imunológicos e inflamatórios descritos na fisiopatologia da doença como a via de sinalização mTOR e a cascata do complemento, sugere-se que muito ainda há para se definir na SAF. Embora sejam descritas evidências recentes da participação de novos aPL na patogênese da doença, como os anticorpos do isotipo IgA, antiprotrombina, anticorpos contra o domínio 1 da B2GPI, anticorpos anti-vimentina e anti-anexina, a padronização e o papel clínico dos mesmos na prática diária, especialmente para estratificação de risco de eventos trombóticos, ainda é tema de debate e mérito de mais estudos.

Para os amantes da bancada e do laboratório são descritos avanços nas novas técnicas para avaliação dos anticorpos antifosfolípides. Por fim, é considerada a abordagem diagnóstica para casos considerados difíceis, como aqueles chamados, ao menos provisoriamente, de SAF soronegativa, pois outros cofatores ainda não identificados e descritos certamente fazem parte de suas manifestações.

Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M.

DIAGNOSING ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: 'EXTRA-CRITERIA' MANIFESTATIONS AND TECHNICAL ADVANCES.

Nat Rev Rheumatol 2017; 13: 548–60.