



RADAR



Nº 9 • ANO 2
jul/ago/set 2018

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA

Sociedade Brasileira de
Reumatologia

EDITORIAL



Mais RADAR SBR

Num país carente de verdadeiras políticas de saúde, somos intimados como profissionais da área a pensar um país onde haja não apenas mais médicos, mais especialistas, mas também mais hospitais, mais infraestrutura, mais professores, mais trabalho, mais justiça e menos corrupção. A eleição para presidente da república é certamente uma oportunidade para pensarmos, discutirmos e avançarmos nos desafios que cercam a assistência à saúde em reumatologia em nosso país.

O RADAR SBR mantém nesta edição o seu compromisso de trazer à vista do reumatologista brasileiro importantes avanços tecnológicos e científicos que possam estimular uma prática clínica voltada ao paciente mas sempre embasada na melhor evidência disponível. Plataforma de comunicação científica da nossa SBR, o RADAR propõe-se a auxiliar a educação médica continuada em Reumatologia e apresenta mais um número recheado de novidades, conhecimento e contribuições relevantes da literatura reumatológica mundial.

Boa leitura!

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

 **Sociedade Brasileira de Reumatologia****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](mailto:contato@reumatologia.org.br)[@ boletimsbr@hotmail.com](mailto: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

Uso de canabinoides no tratamento de doenças reumáticas

O uso médico de canabinoides está aumentando em todo mundo, seguindo a legislação de cada unidade federativa. Em alguns países, a dor decorrente de doenças reumáticas é considerada uma indicação medicinal do *cannabis*, com estudos especialmente na fase pré-clínica em doenças como a fibromialgia, osteoartrite, artrite reumatoide e esclerose sistêmica. Por outro lado, estudo prévio demonstrou que aproximadamente 75% dos reumatologistas não se mostram confortáveis na prescrição e recomendação de canabinoides.

Em artigo recente, Katz-Talmor e colaboradores revisam tanto os mecanismos efetores dos canabinoides como seus eventos adversos, incluindo aqueles no sistema nervoso central, saúde mental, sistema cardiovascular e respiratório e risco de dependência, além da interação com outras drogas utilizadas no tratamento da dor crônica.

Embora seu uso seja difundido principalmente para o controle algico, seus benefícios podem se estender ao sistema imune, com possível efeito imunomodulatório. As evidências apontam que tais compostos atuam sobre as células T e B e macrófagos, afetando a proliferação, apoptose e produção de citocinas.

Deve-se ficar claro que até o momento não há evidências científicas que suportem o uso rotineiro dos canabinoides no tratamento de doenças reumáticas.

Katz-Talmor D, Katz I, Porat-Katz BS, Shoenfeld Y.

CANNABINOIDS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES – WHERE DO WE STAND?

Nat Rev Rheumatol. 2018.

doi: 10.1038/s41584-018-0025-5.



Autoanticorpos em miosites

As miopatias inflamatórias incluem a polimiosite (PM), a dermatomiosite (DM), a miopatia por corpúsculo de inclusão (MCI) e a mais recentemente descrita miopatia necrozante imunomediada (MNI). Poucos autoanticorpos eram descritos neste grupo de doença até uma década atrás. Atualmente, diversos autoanticorpos podem ser detectados em situações clínicas que anteriormente não apresentavam marcadores, como a MCI e as miopatias associadas a neoplasias.

Aproximadamente 60-70% das crianças e adultos com miopatias inflamatórias apresentam algum autoanticorpo identificável. Tradicionalmente os autoanticorpos encontrados nas miosites são descritos com autoanticorpos miosite específicos (MSAs) ou autoanticorpos associados a miosites (MAAs).

Alguns MSAs apresentam boa correlação com algumas manifestações extra-musculares. Anticorpos anti-TIF1y, anti-NXP2 e anti-MDA5 estão presentes em quase metade dos casos de DM juvenil. Em adultos, anticorpos anti-TIF1y são associados com miosite associada a neoplasia, anti-HMGCR com MNI e miosite induzida por estatina, e anti-cN1A com MCI. Além disso, a presença de anticorpo anti-MDA-5, tanto na miosite como na DM amiopática, é um fator de risco independente para progressão de doença intersticial pulmonar, especialmente na população do leste asiático.

Dentre os MAAs, destacam-se o anticorpo anti-PM/Scl (síndrome de sobreposição de miopatia inflamatória com esclerose sistêmica), anti-U1RNP (sobreposição com doença mista do tecido conjuntivo), anti-Ro52 (síndrome anti-sintetase e síndromes de sobreposição) e anti-Ku (as-

associado com síndromes de sobreposição).

Além de marcadores diagnósticos e de manifestações clínicas, a descoberta de auto-antígenos associados a miosites propiciou o melhor entendimento da sua patogênese e da conexão entre autoimunidade e neoplasia.

Trata-se de artigo com ótima revisão dos autoanticorpos em miosites que em futuro breve serão incorporados a prática clínica do reumatologista.

McHugh NJ, Tansley SL.
AUTOANTIBODIES IN MYOSITIS.Nat Rev Rheumatol 2018;
14:290-302.

Primeira recomendação para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico da América Latina

Membros do Gladel (Grupo Latino Americano para o Estudo do Lúpus) publicaram recentemente a primeira recomendação para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES) da América Latina. O grupo conta com a participação de diversos reumatologistas brasileiros que participaram da publicação em revista de grande impacto na reumatologia mundial, incluindo profissionais e pesquisadores da Universidade Federal de São Paulo / Unifesp, Faculdade de Medicina da USP, Universidade do Estado de Campinas / Unicamp, Universidade do Estado do Rio de Janeiro / UERJ, Universidade Federal de Pernambuco / UFPE, Universidade Federal de Goiás e Universidade Federal do Rio Grande do Sul / UFRS.

O LES é uma doença complexa com manifestações clínicas heterogêneas e pleomórficas que representa muitas vezes um desafio na prática diária. Inicialmente foi selecionada uma lista de perguntas sobre problemas clínicos vivenciados na América Latina em pacientes com LES. Tais questionamentos foram respondidos baseados nas evidências científicas mais recentes. Como resultado, nove sessões foram organizadas por órgãos e sistemas e apresentadas incluindo a melhor opção farmacológica para manifestações músculo esqueléticas, mucocutâneas, renais, cardíacas, pulmonares, neuropsiquiátricas, hematológicas e aquelas relacionadas à síndrome antifosfolípide.

O tratamento deve ser individualizado e o alvo terapêutico uma vez que o diagnóstico de LES é realizado é a remissão ou baixa atividade de doença. As recomendações devem incluir também a foto-proteção, prevenção de infecção, aconselhamento gestacional e terapêutica específica para comorbidades frequentemente observadas no paciente com LES (osteoporose/baixa massa óssea, síndrome metabólica, doenças e fatores de risco cardiovasculares). Todos devem receber anti-maláricos, exceto em caso de recusa ou contra-indicação absoluta. Os glicocorticoides devem ser prescritos pelo menor tempo e na menor dose possível.

O manuscrito traz recomendação para prática clínica organizada por órgãos e sistemas. O apanhado de medidas pode ser útil tanto para especialistas como para o atendimento dos pacientes em áreas que ainda carecem de especialistas para o atendimento do paciente com LES.

Pons-Estel B, Bonfa E, Soriano ER *et al.***FIRST LATIN AMERICAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: LATIN AMERICAN GROUP FOR THE STUDY OF LUPUS (GLADEL, GRUPO LATINO AMERICANO DE ESTUDIO DEL LUPUS)- PAN-AMERICAN LEAGUE OF ASSOCIATIONS OF RHEUMATOLOGY (PANLAR).**

Ann Rheum Dis. 2018 Jul 25. pii: annrheumdis-

2018-213512. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213512.

Sinergismo entre risco ambiental e genético no desenvolvimento da artrite reumatoide

Uma combinação de fatores ambientais, como a exposição ao cigarro, e suscetibilidade genética, mapeada principalmente para o locus HLA-DRB1, determinam o risco de desenvolver artrite reumatoide. Os mecanismos pelos quais a associação do tabagismo com a presença de alelos de risco do epítipo compartilhado (EC) promove aumento do risco de desenvolvimento da AR ainda carecem de esclarecimento. Estudo recente indica que o EC em cadeias HLA-DRβ sinergiza funcionalmente com a ativação do receptor de aril hidrocarbono (AhR) para potencializar a sinalização molecular via fator nuclear κB (NF-κB) e, dessa forma, exacerbar a artrite experimental em camundongos.

O AhR é um fator de transcrição ativado por ligante que responde a diversos ligantes ambientais e endógenos, naturais e sintéticos, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos presentes na fumaça do cigarro. O AhR também é importante nas respostas imunes adaptativas, uma vez que contribui para a ativação e diferenciação dos linfócitos T helper 17 (TH17), células centrais na patogênese das doenças autoimunes, incluindo a AR.

O EC funciona como um ligante que interage com o receptor da superfície celular calreticulina e produz sinalização pró-inflamatória. A calreticulina por sua vez ativa o NF-κB, impulsionando a osteoclastogênese e a polarização TH17, ambas contribuindo para a AR.

Camundongos transgênicos que expressam alelo positivo do EC HLA-DRB1*0401 e camundongos que expressam alelos negativos do EC HLA-DRB1*0402 foram avaliados. A ativação do receptor AhR produziu maior osteoclastogênese em células da medula óssea de camundongos positivos para o EC do que em células de camundongos negativos para o EC. A combinação da sinalização via AhR e via EC também resultou em um aumento na polarização de células TH17 em co-culturas de células dendríticas com células T virgens. Esses ensaios celulares indicam que as vias de sinalização induzidas por AhR e EC convergem na ativação do NF-κB, o que impulsiona a patogênese da AR. Ligantes do AhR exacerbam a artrite induzida por colágeno em camundongos positivos para o EC.

Esses novos achados acrescentam informação importante aos mecanismos de interação ambiente-genética na patogênese da AR. Novos estudos que avaliem diretamente a interação em camundongos expostos à fumaça do cigarro são aguardados.

Fu, J. *et al.*

SHARED EPILOPE-ARYL HYDROCARBON RECEPTOR CROSSTALK UNDERLIES THE MECHANISM OF GENE-ENVIRONMENT INTERACTION IN AUTOIMMUNE ARTHRITIS.
Proc. Natl Acad. Sci. USA 115, 4755–4760 (2018).



Inibidores das Janus quinases (Jaks): Uma nova revolução no tratamento das doenças reumáticas

A capacidade de modular as vias de sinalização das citocinas pela inibição das Janus quinases (JAKs) tem sido um avanço importante no tratamento de várias doenças reumáticas. No entanto, permanecem preocupações sobre a segurança destes fármacos, devido aos seus efeitos de amplo alcance. Drogas como o tofacitinibe e o baricitinibe fazem parte do arsenal terapêutico da artrite reumatoide com eficácia e segurança avaliadas em ensaios clínicos randomizados e estudos de extensão. Mais recentemente, dados de eficácia de um novo inibidor de Jak avaliado em estudos clínicos de fase III com 24 semanas de duração foram publicados na prestigiosa *The Lancet*.

Nos estudos SELECT-NEXT e SELECT-BEYOND, a eficácia do upadacitinibe (um inibidor de JAK que é seletivo para JAK1) como uma terapia para diferentes grupos de pacientes com AR foi investigada, particularmente aqueles com falha aos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos (Metotrexate) e biológicos. A JAK1 tem um papel fundamental na transdução de sinal do interferon-α/β e do interferon-γ, bem como na transdução de sinal da IL-6. Apesar de ainda afetar uma ampla gama de vias de sinalização de citocinas, a inibição seletiva de JAK1 pode teoricamente reduzir eventos adversos indesejáveis. Ambos os estudos seguiram o mesmo protocolo de tratamento: 15 mg de upadacitinibe, 30 mg de upadacitinibe ou placebo, uma vez por dia, durante 12 semanas, seguidos de uma dose diária de upadacitinibe (15 mg ou 30 mg). Os pacientes mantiveram o uso de MMCDs sintéticos, anti-inflamatórios não-hormonais (AINHs) e baixas doses de glicocorticoides nas primeiras 24 semanas dos estudos. Em ambos os estudos, o uso do upadacitinibe foi associado a melhor resposta clínica e índices de remissão quando comparado ao placebo em 12 semanas. A dose de 30 mg de upadacitinibe foi associada a maior número de eventos adversos em comparação ao placebo.

Esses estudos apoiam o conceito de que os inibidores de JAK podem ser considerados como uma alternativa de tratamento para pacientes com resposta inadequada aos

MMCDs sintéticos e ou biológicos. Da mesma forma que o tofacitinibe e o baricitinibe, a resposta clínica ao upadacitinibe foi rápida com melhora dos sintomas nas primeiras semanas de tratamento. A análise de 154 pacientes que falharam previamente ≥3 MMCDs biológicos revelou que 71% dos pacientes que receberam 15 mg de upadacitinibe alcançaram resposta ACR20 na semana 12.

Por outro lado, os dados de segurança com o uso dos inibidores de Jaks ainda aguardam respostas e eficácia dos mesmos ainda não foi avaliada em estudos comparativos diretos que possam estabelecer qual inibidor de JAK oferece a máxima eficácia com o perfil ideal de efeitos colaterais. De qualquer modo, a perspectiva de uso de uma classe de drogas sintéticas com alvo-específico e sem necessidade de rede de frios abre uma nova avenida na história da AR.

Burmester, G. R. *et al.*

SAFETY AND EFFICACY OF UPADACITINIB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND INADEQUATE RESPONSE TO CONVENTIONAL SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (SELECT-NEXT): A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 TRIAL.
Lancet 391, 2503–2512 (2018).

Genovese, M. C. *et al.*

SAFETY AND EFFICACY OF UPADACITINIB IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS REFRACTORY TO BIOLOGIC DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (SELECT-BEYOND): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED CONTROLLED PHASE 3 TRIAL.
Lancet 391, 2513–2524 (2018).

Hidroxiclороquina e osteoartrite de mãos: mais um estudo com resultados negativos

Historicamente a hidroxiclороquina tem sido usada no tratamento da osteoartrite de mãos, particularmente na sua forma erosiva, com o propósito de reduzir a sinovite e os sintomas associados. Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 12 meses de seguimento, Kingsbury e colaboradores avaliaram a eficácia da hidroxiclороquina versus placebo como tratamento analgésico da osteoartrite de mãos em estudo multicêntrico no Reino Unido. Como tratamento analgésico para a osteoartrite da mão, a hidroxiclороquina não foi mais eficaz do que o placebo. O estudo envolveu 248 participantes com OA da mão sintomática e radiográfica, que foram aleatoriamente randomizados para tratamento com hidroxiclороquina (200-400 mg por dia) ou placebo. Aos 6 meses (n = 210), a dor média na mão durante as 2 semanas anteriores (numa escala de 0 a 10) não diferiu entre os grupos hidroxiclороquina e placebo (5,66 versus

5,49; P = 0,57). Desfechos secundários, incluindo força de preensão palmar, mudança estrutural radiográfica e eventos adversos, também foram semelhantes entre os grupos até 12 meses de seguimento. Os autores concluíram que a hidroxiclороquina não foi mais eficaz do que o placebo no alívio da dor em pacientes com dor moderada a grave em virtude de osteoartrite radiográfica da mão.

Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, Ronaldson SJ, Grainger A, Wakefield RJ, Arundel C, Birrell F, Doherty M, Vincent T, Watt FE, Dziedzic K, O'Neill TW, Arden NK, Scott DL, Dickson J, Garrod T, Green M, Menon A, Sheeran T, Torgerson D, Conaghan PG. **HYDROXYCHLOROQUINE EFFECTIVENESS IN REDUCING SYMPTOMS OF HAND OSTEOARTHRITIS: A RANDOMIZED TRIAL.**
Ann Intern Med. 2018 Mar 20;168(6):385-395.

A artrite crônica pós-chikungunya deve-se à persistência do vírus na articulação?

Desde 2013, quando os primeiros casos de febre por Chikungunya foram descritos na América, estima-se que mais de 1,5 milhões de pessoas foram infectadas por esse arbovírus. Cerca de 40-50% dos pacientes infectados pelo vírus Chikungunya podem evoluir para uma fase crônica, caracterizada por manifestações osteoarticulares e fadiga, particularmente tendinopatias, mas também quadros articulares inflamatórios semelhantes à artrite reumatoide e espondiloartrites periféricas.

Houve algum avanço no entendimento da fisiopatologia da artrite pós Chikungunya, mas ainda não está claro se o vírus desempenha diretamente algum papel durante a fase crônica. Enquanto a viremia tem uma duração de cerca de 5 a 12 dias, há evidências de que, em primatas, o vírus Chikungunya pode persistir por longo período em linfonodos, fígado, articulações e músculos. Um único estudo prévio avaliou tecido sinovial de um paciente 18 meses após a fase aguda da doença e detectou o RNA do vírus Chikungunya.

O objetivo desse estudo (Study of Chikungunya Arthritis Mechanisms in the Americas - CAMA) foi determinar se há persistência do vírus no líquido sinovial de pacientes com artrite pós infecção pelo Chikungunya. Foram incluídos 33 pacientes colombianos com artrite envolvendo pelo menos um joelho, com duração acima de 3 meses, que tivessem apresentado quadro clínico sugestivo de infecção aguda pelo Chikungunya, confirmada por sorologia. Manifestações articulares prévias não eram critérios de exclusão. Apenas um paciente, contudo, afirmava apresentar artrite reumatoide, mas com fator reumatóide e anti-CCP negativos. Esses pacientes formam comparados clínica e demograficamente a 10 indivíduos saudáveis, mas que não

foram submetidos a coleta de líquido sinovial.

As amostras de líquido sinovial foram obtidas por artrocentese de joelho, sendo permitida, a critério médico, a infiltração de até 20ml de solução salina para lavagem articular e subsequente aspiração. As amostras de líquido/aspirado sinovial foram submetidas a cultura para vírus, reação em cadeia de polimerase (PCR) reversa para o RNA do Chikungunya e análise espectrométrica de proteínas virais. Amostras de plasma também foram avaliadas por meio de PCR reversa.

Dentre os pacientes avaliados, 27 (82%) eram mulheres, sendo a mediana de tempo de artrite de 22 meses. No momento da avaliação clínica e laboratorial, os participantes apresentavam $5,5 \pm 5,4$ articulações dolorosas, $3,0 \pm 2,8$ articulações edemaciadas e DAS-28(PCR) de $4,52 \pm 0,77$ (média \pm desvio padrão). Não houve diferença significativa entre os pacientes com ou sem história pregressa de artrite.

Não foi detectado o vírus Chikungunya em nenhuma das 33 amostras de líquido sinovial obtidas, nem por PCR reversa e nem por cultura viral. Da mesma forma, a espectrometria não evidenciou nenhuma proteína viral que pudesse representar algum antígeno. As amostras de plasma submetidas a PCR foram igualmente negativas.

Um reduzido número de participantes com artrite por Chikungunya apresentava autoanticorpos relacionados à artrite reumatóide: 9% tinham fator reumatóide IgM e 12% eram positivos para fator reumatóide IgG. Nenhum paciente apresentou anti-CCP. Citocinas e quimiocinas mensuradas não foram diferentes entre ambos os grupos de pacientes e controles saudáveis.

Os resultados obtidos pelo estudo CAMA trazem importantes implicações sobre os mecanismos de artrite pós infecção por Chikungunya. Os achados sugerem que não há persistência ou replicação significativa do vírus no líquido sinovial após dois anos da infecção. Esse estudo apresenta algumas limitações, como a administração de salina e lavagem articular em alguns casos, a falta de avaliação histopatológica do tecido sinovial e a ausência de um grupo controle constituído de pacientes com quadro prévio de artrite por Chikungunya que não tenham evoluído para a fase crônica.

De todo modo, ainda que possa haver alguma presença articular do vírus na fase crônica, ela não parece ser em elevada concentração, o que sugere que o uso de imunossuppressores, em detrimento de antivirais, seja a estratégia mais racional para o tratamento desses pacientes, pelo menos após longo período de sintomas.

Chang AY, Martins KAO, Encinales L, Reid SP, Acuña M, Encinales C, *et al.*

CHIKUNGUNYA ARTHRITIS MECHANISMS IN THE AMERICAS: A CROSS-SECTIONAL ANALYSIS OF CHIKUNGUNYA ARTHRITIS PATIENTS TWENTY-TWO MONTHS AFTER INFECTION DEMONSTRATING NO DETECTABLE VIRAL PERSISTENCE IN SYNOVIAL FLUID.

Arthritis Rheumatol. 2018 Apr;70(4):585-593.

Doutor, tenho artrite reumatóide, uso metotrexato e meu filho de 6 anos está com varicela: o que devo fazer?

A infecção primária pelo vírus varicela-zoster (VZV) em adultos é menos frequente, mas potencialmente mais grave que em crianças, com mortalidade até 25 vezes maior. Adicionalmente, após permanecer quiescente no sistema nervoso por até décadas, o VZV pode reativar e causar o zoster, que frequentemente se complica com dor crônica na região afetada. A imunossupressão, ocasionada tanto pelo uso de medicamentos quanto por algumas doenças reumatológicas em atividade (como o lúpus e a artrite reumatóide), por meio da redução do número de células T específicas contra o VZV, aumenta o risco da forma primária (varicela) mais grave ou zoster disseminado.

Apesar de existirem 9 genótipos do VZV, não há diferenças entre eles do ponto de vista clínico e a imunidade adquirida após o contato com um deles confere proteção a todos os subtipos. O VZV é bastante contagioso e a transmissão já se inicia 1-2 dias antes do aparecimento do rash e continua até que todas as vesículas apresentem crostas. Classifica-se o zoster como disseminado quando mais de 20 vesículas ultrapassam o limite do dermatomo adjacente ao mais acometido ou quando há envolvimento visceral.

De maneira geral, são considerados contatos de alto risco para transmissão do VZV: contato próximo (durante uma conversa, por exemplo), domiciliar ou a permanência no mesmo recinto por mais de 15 minutos com qualquer paciente que apresente varicela ou lesões de zoster em áreas expostas ou, caso o paciente transmissor também seja imunossuprimido (com maior potencial de transmissão por apresentar carga viral mais elevada), zoster em qualquer localização, mesmo áreas cobertas. A indicação de administração de imunoglobulina anti-varicela-zoster nesses casos em que o risco de transmissão é considerado elevado vai depender do grau de imunossupressão do paciente. É considerada imunossupressão de baixo risco o uso de prednisona, azatioprina e metotrexato em baixas doses, além de sulfasalazina e hidroxycloquina. Prednisona em dose superior a 20mg/dia, azatioprina acima de 3mg/Kg/dia e metotrexato além de 25mg/semana, o paciente é considerado em estado intermediário de imunossupressão. Contudo, a associação de prednisona e azatioprina, por exemplo, pode elevar esse risco. Já imunossupressão de maior risco seria o uso de biológicos, leflunomida, ciclosporina, ciclofosfamida e tofacitinibe nos últimos 6 meses.

No caso de paciente em uso de imunossupressão de baixo ou intermediário risco, mas com história de vacinação para varicela/zoster ou de infecção prévia, não é necessária a administração de imunoglobulina anti-varicela-zoster. Nesse cenário há de se ponderar sobre o uso de aciclovir profilático em alguns casos, principalmente quando houver associação de imunossuppressores nos pacientes sem história de varicela



ou vacinação prévia. Já os pacientes de risco intermediário sem história prévia de infecção por VZV, não vacinados e com estado sorológico desconhecido, deve-se realizar a sorologia no momento do contato e administrar a imunoglobulina nos casos com sorologia negativa. Caso a espera pelo resultado da sorologia atrase em mais de 7 dias a definição da necessidade da imunoglobulina, deve-se administrá-la nos pacientes com

menos de 50 anos até 14 dias pós-contato.

Finalmente, os indivíduos em uso de imunossuppressores que conferem elevado risco devem realizar a sorologia até o sétimo dia após o contato, independente da história pregressa de vacinação ou infecção. Se sorologia negativa ou diante da impossibilidade de realizá-la até o sétimo dia, recomenda-se administrar a imunoglobulina.

Essas recomendações baseiam-se em opiniões de especialistas. Não foram realizados estudos que tenham comparado a administração de imunoglobulina anti-varicela-zoster à administração de agentes antivirais como o aciclovir ou valaciclovir. Ademais, mesmo após a administração da imunoglobulina, cerca de metade dos contatos domiciliares ainda poderão apresentar a doença em forma mais leve.

Uma vez que a imunoglobulina anti-varicela é intramuscular, se houver contraindicação por risco de sangramento, pode-se optar por uma dose de imunoglobulina humana endovenosa, que também oferecerá anticorpos anti-VZV. Da mesma forma, pacientes em uso regular de imunoglobulina humana não precisam de profilaxia adicional.

Outra medida a ser tomada é a suspensão do imunossupressor por pelo menos 21 dias correspondentes ao período de incubação, medida essa a ser tomada particularmente para os medicamentos biológicos.

Em relação à profilaxia primária no Brasil, a vacina contra a varicela faz parte do calendário do Ministério da Saúde. Crianças a partir de 4 anos recebem uma dose da vacina. O risco benefício da vacinação contra o VZV em indivíduos adultos imunossuprimidos deve ser discutido individualmente.

Ainda que não se baseiem em estudos de qualidade, é prudente considerar as recomendações apresentadas nesse manuscrito. Estudos adicionais são aguardados acerca do uso de vacinas de vírus mortos contra o VZV, que poderão ser administradas com maior segurança.

Cates M, Donati M, Gillet S, Ustianowski A, Galloway J. **MANAGING VARICELLA ZOSTER VIRUS CONTACT AND INFECTION IN PATIENTS ON ANTI-RHEUMATIC THERAPY.**

Rheumatology (Oxford). 2018 Apr 1;57(4):596-605.

Haveria algum anti-inflamatório preferencial para o tratamento das espondiloartrites e osteoartrite no que se refere ao risco para infarto agudo do miocárdio?

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são a primeira linha de tratamento para os pacientes com espondiloartrites (EpA), particularmente com as formas axiais. Há aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) na população geral em uso de AINES. Uma vez que os pacientes com EpA frequentemente usam esses fármacos e apresentam uma condição inflamatória crônica, a hipótese do estudo era a de que o risco de IAM seria ainda maior nessa população.

Foram avaliados os dados de pacientes da base The Health Improvement Network (THIN), provenientes de 600 médicos generalistas do Reino Unido, no período de 1994 a 2015. Eram indivíduos de interesse para esse estudo aqueles com idade entre 18 e 89 anos, com diagnóstico de espondilite anquilosante (EA), artrite psoriásica (APso) ou osteoartrite (OA) em qualquer sítio com pelo menos 12 meses de seguimento. Excluíram-se aqueles indivíduos com IAM prévio. O interesse primário eram avaliar se haveria diferença entre os indivíduos em uso de diclofenaco (AINE com elevada atividade inibitória sobre a COX-2) e o naproxeno (AINE com reduzida atividade inibitória sobre a COX-2), mas foram avaliados todos os indivíduos que tiveram pelo menos uma prescrição de AINE ao longo do período de avaliação.

O desenho do estudo foi caso-controle: identificaram-se os indivíduos que apresentaram registro de IAM. Para cada grupo, EpA e OA, cada caso de IAM foi pareado para idade, data do diagnóstico da doença reumatológica e sexo com 1 a 4 controles com a mesma doença. Retrospectivamente, o uso de AINE foi classificado de acordo com o intervalo em relação ao IAM e a prescrição de AINE em: atual (0-180 dias), recente (181-365 dias) e remoto (>365 dias).

Na análise, tanto os fatores de risco confundidores (hipertensão, dislipidemia, diabetes, doença renal crônica) quanto protetores (uso de beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, aspirina, estatina, fibratos e uso de imunossuppressores) foram avaliados. Como o uso de aspirina poderia ser um indicador de doença coronariana pregressa, foram avaliados separadamente os indivíduos sem o uso da mesma. Além disso, os diferentes subtipos de EpA também foram avaliados de maneira separada. Uma vez que a média de idade dos pacientes com OA era maior que a daqueles com EpA, a análise de sensibilidade restringiu-se apenas àqueles com idade entre 55 e 70 anos em ambos os grupos.

Entre 8.140 pacientes com EpA, identificaram-se 115 casos de IAM que foram, então, comparados a 455 controles também com EpA. Já entre os 244.339 pacientes com OA foram registrados 6.287 casos de IAM que foram comparados



a 25.164 controles. Como esperado, entre os pacientes com IAM em ambas as coortes, a prevalência de fatores de risco e o uso de medicações para tratamento das comorbidades cardiovasculares foi maior.

Entre os pacientes em uso de diclofenaco, a maioria (92%) estava em uso de dose maior ou igual a 100mg (74% usavam 150mg ao dia). A dose diária de diclofenaco foi de pelo menos 100mg em 92% daqueles em tratamento por OA, 95% dos pacientes com EA e 92% daqueles com APso. Em relação ao naproxeno, a posologia mais frequente foi pelo menos 1000mg/dia em 56% dos indivíduos com OA, 63% com EA e 72% com APso.

Na análise primária, entre os pacientes com EpA, o uso atual de diclofenaco associou-se a aumento acima de 2 vezes no risco de IAM (OR 2,23 e intervalo de confiança – IC 95% de 1,22 a 4,05), sendo ainda maior quando ajustado para demais covariáveis (OR 3,32; IC 95% de 1,57 a 7,03). O mesmo não foi demonstrado para o uso atual de naproxeno ou outros AINES, não tendo havido aumento de risco para o uso atual ou recentes dos mesmos. Entre os indivíduos com OA os achados foram semelhantes em relação aos dados do diclofenaco e naproxeno, com a diferença que o uso atual de outros AINES como o ibuprofeno representou fator de risco para IAM (OR 1,17 com IC 95% de 1,07 a 1,28). De maneira geral, não houve diferença nesse padrão de risco

quando apenas indivíduos de 55 a 70 anos foram avaliados ou nas subanálises entre EA e APso.

A razão entre o OR do uso de diclofenaco atual do grupo EA e OA foi 2,64 (IC 95% 1,24 a 5,58), sugerindo uma interação entre a forma de artrite e o risco de IAM com o uso de diclofenaco. Contudo, quando foram avaliados apenas os indivíduos com idade entre 55 a 70 anos, não houve diferença entre os grupos.

Apesar de a prescrição do AINE ter sido considerada como definição do uso pelo paciente, não considerando que o mesmo poderia fazer uso por conta própria ou até mesmo não estar em uso, esse estudo sugere que o uso atual de diclofenaco aumenta o risco de IAM principalmente nos pacientes com EpA, o que não foi observado para o naproxeno. Se esse achado for confirmado em coortes maiores, poderá motivar a indicação do naproxeno como o AINE mais seguro do ponto de vista cardiovascular para o tratamento desses pacientes.

Dubreuil M, Louie-Gao Q, Peloquin CE, Choi HK, Zhang Y, Neogi T.

RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH USE OF SELECTED NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS.

Ann Rheum Dis. 2018 [Epub ahead of print]