

REUMATO

MINAS

atualização

Proteção de dados e saúde – **Déjà-vu ou novidade?**

Daniel de Carvalho Guimarães

revisão

Hepatopatia e metotrexato

Leandro Augusto de Araújo Barros
Luciana Costa Faria

ASSOCIE-SE



Seja sócio da
**SOCIEDADE MINEIRA
DE REUMATOLOGIA**

Tenha vantagens **exclusivas** como associado!

Saiba mais em:

ammg.org.br

Secretaria da Sociedade Mineira de Reumatologia:

(31) 3247-1613

Entre em contato:

smmg@ammgmail.org.br

www.reumatominas.com.br



Gerente geral:
Marelza Ribeiro

Diretor:
Carlos Alberto Martins

Administrativo/Financeiro:
Kelly Miranda
Tânia Amaral

Diretora executiva:
Manuela Borges

Gerente de novos negócios:
Fábio Leal

Coordenador de produção:
Felipe Yuri

Diretor de arte:
Victor Melo

Diagramação:
Ana Cláudia Limoli
Giuliano Siqueira

Departamento científico:
Andressa Pinheiro
Bianca Santos
Marcos Malaquias
Pedro Monteiro

Gerente de revisão:
Mariana Nicolai

Revisão:
Aileen Monteiro
Giulia Carvalho
Natasha Barbosa

Jornalista:
Daniela Barros - MTB 39.311

Banco de imagens:
Shutterstock

REUMATO MINAS

É uma publicação trimestral da Planmark Editora EIRELI.
Material de distribuição exclusiva à classe médica.
Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva
responsabilidade do anunciante.
O conteúdo desta publicação reflete exclusivamente a
opinião dos autores e não necessariamente a opinião
da Planmark Editora EIRELI ou da Sociedade Mineira de
Reumatologia.

©2022 Planmark Editora EIRELI. Todos os direitos reservados e protegidos pela lei 9.610 de 19/02/1998. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida sem autorização prévia, por escrito, da Planmark Editora EIRELI, sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros. OS 12483 - out22.

ISSN (versão impressa): 2675-0902

FALE COM A GENTE

ATENDIMENTO AO LEITOR

Envie suas perguntas, críticas e sugestões para a redação:
Grupo Planmark - Rua Dona Brígida, 754, CEP 04111-081,
Vila Mariana, São Paulo, SP
E-mail: cientifico@grupoplanmark.com.br

EDITORIAL

Prezados leitores,

É tempo de mudança,

Esta é, para mim, uma edição especial da *ReumatoMinas*. Me despeço como editora da revista e o Dr. Gustavo Balbi, que gentilmente aceitou o convite e a tarefa, será o novo responsável. Isso acontecerá pelo nobre motivo de que assumirei a presidência da nossa Sociedade Mineira de Reumatologia. Portanto, continuarei por aqui, já que a *ReumatoMinas* é um projeto pelo qual tenho muito carinho e apreço.

Gostaria de agradecer imensamente a todos os colegas que participaram da revista ao longo dessas edições com os artigos, revisões, atualizações e casos clínicos.

Um agradecimento especial ao Dr. Achiles Cruz que participou brilhantemente de todas as edições trazendo os já famosos resumos de artigos que fazem parte da história da reumatologia mineira há tantos anos.

Agradeço a diretoria da Sociedade Mineira de Reumatologia pelo apoio à revista durante todo esse tempo especialmente à Mariana e à Viviane pela amizade e companheirismo em todos os momentos.

Com carinho,

**Maria Fernanda Brandão
de Resende Guimarães**
Editora da ReumatoMinas



Sumário

6

Gestão 2020 – 2022 da Sociedade Mineira de Reumatologia

Mariana Peixoto Guimarães Ubirajara e Silva de Souza

10

Um breve panorama sobre a evolução do conhecimento em doenças autoinflamatórias

Daniela Gerent Petry Piotto, Gabriela Guimarães Moreira Balbi

14

Atualização

Proteção de dados e saúde – *Déjà-vu* ou novidade?

Daniel de Carvalho Guimarães

20

Headlines

Achiles de Almeida Cruz Filho

24

Revisão

Hepatopatia e metotrexato

Leandro Augusto de Araújo Barros, Luciana Costa Faria

26

Caso clínico

Um caso de linfohistiocitose hemofagocítica: atividade lúpica ou infecciosa?

Reginaldo Botelho, Gabriella Krüger Stefenoni, Camila Ribeiro Milagres, Caroline Pires Alves, Eduardo Cunha Pugliesi

28

Caso clínico

Osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos: descrição de caso clínico

Ana Carolina de Paiva Sousa, Aurivan Essado Dantas

30

Drogas em reumatologia

A varfarina: uma velha aliada do reumatologista

Guilherme Guimarães Moreira Balbi, Gustavo Guimarães Moreira Balbi

AMGEVITA[®] É ÚNICO

Em um mundo de biossimilares,
AMGEVITA se destaca.



#1 **BIOSSIMILAR DE ADALIMUMABE
MAIS PRESCRITO
NO BRASIL E NA EUROPA**¹

**+205 MIL
PACIENTES
TRATADOS COM
OS BIOSSIMILARES
AMGEN**³

14 **INDICAÇÕES
APROVADAS
EM BULA**⁴

**FORMULAÇÃO
SEM CITRATO**
PODE PERMITIR UMA APLICAÇÃO
MENOS DOLOROSA⁵

**+3
ANOS
TRATANDO
PACIENTES**²

**ÚNICO BIOSSIMILAR NO BRASIL COM
INDICAÇÃO PEDIÁTRICA
PARA COLITE/RETocolite ULCERATIVA**^{4,6}

ACESSE A BULA DE



*Dado Global.

REFERÊNCIAS: **1.** IQVIA. Adalimumab Sales Report. Acessado em: 31/01/2022. **2.** Sindusfarma. Empresas em Foco. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/noticias/empresas-foco/exibir/8042-anvisa-aprova-amgevita-adalimumabe-o-biossimilar-da-amgen-usado-no-tratamento-de-doencas-inflamatorias>. Acessado em: 21/02/2022. **3.** Amgen Biossimilars. Amgen Oncology Biosimilars. Disponível em: <https://www.amgenoncologybiosimilars.com/>. Acessado em: 10/03/2022. **4.** AMGEVITA[®] (adalimumabe). Bula aprovada pela ANVISA em 05/01/2022. **5.** Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006 Feb;98(2):218-21. **6.** Consulta de Produtos ANVISA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=20272&situacaoRegistro=V>. Acessado em: 10/03/2022.

Material promocional aprovado de acordo com as regulamentações locais, destinado apenas aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. A AMGEN recomenda o uso de seus medicamentos, de acordo com a aprovação regulatória local. Todas as referências citadas neste material estão disponíveis mediante solicitação dos profissionais da saúde ao SIC (Serviço de Informações Científicas), por meio do número gratuito 0800 742 0800 e/ou e-mail sicbrasil@amgen.com. PR-AMV-BRA-000014-03-2022 - Aprovado em setembro de 2022.





Sociedade Mineira de
Reumatologia

g e s t ã o

2020 – 2022

Em dezembro de 2020 assumimos a gestão da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR). Um grupo unido, cheio de ideias, pronto para agir, mas vivendo um momento único da história recente, uma grande e intensa pandemia. Tudo novo e diferente para uma nova diretoria.

Nossa gestão era composta por Mariana Peixoto Guimarães Ubirajara e Silva de Souza, presidente; Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães, vice-presidente; Viviane Angelina de Souza, diretora científica; Cláudia Lopes Santoro Neiva, tesoureira; Gustavo Braga Hallais, primeiro-secretário e representante governamental e Leandro Augusto Barros, segundo-secretário.

Os desafios eram muitos, mas a vontade também. Nosso objetivo sempre foi unir o estado e trazer os mineiros para perto da SMR e, por um lado, a pandemia nos ajudou, pois, o mundo virtual permitiu uma aproximação de todos os mineiros nos eventos.



Criamos as comissões científicas com representantes de todo o estado para as diversas patologias reumatológicas aos moldes da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Nossos representantes eram Adriana Kekahasi, na artrite reumatoide; Mariana Cecconi, espondiloartropatias; Cláudia Neiva, lúpus eritematoso sistêmico; Ênio Reis, síndrome antifosfolípide; Gustavo Guimarães, síndrome de Sjögren; Gilda Ferreira, vasculites; Carlos Bontempo, artrites microcristalinas; Thiago Guimarães, doenças osteometabólicas; Eduardo José, esclerose sistêmica; Denise Leite, doenças infecciosas; Anna Carolina Gomes, imunizações; Rafaela Bicalho, relacionamento com pacientes; Marcella Mello, interface com os residentes; Vânia Schinzel, reumatopediatria; Thales Azevedo, mídias sociais; Samara Lobê, *podcast* SMR.

A diretoria trabalhou intensamente, e o Gustavo Braga fez uma aproximação importante com a Secretaria Estadual de Saúde, com ganhos significativos para a nossa sociedade e nossos pacientes.

Intensificamos as redes sociais, com postagens robustas e frequentes, atingindo grande público de pacientes e reumatologistas.

Criamos o “Dedo de Prosa” para as redes sociais, com entrevistas curtas e produtivas de livre acesso ao público geral.

Retomamos a tradição da “Esquina do Reumatismo”, um evento criado pelas ilustres Maria Vitória Quintero e Cristina Lanna, retomado de forma mensal em nossa sociedade, em modelo virtual permitindo a participação de todo o estado, exclusivo aos reumatologistas com assuntos científicos de alto nível, e sucesso de público em todas as edições.





Mantivemos as produções do *podcast* da SMR. Uma iniciativa de grande sucesso da gestão anterior que já é o segundo *podcast* mais ouvido de toda a reumatologia brasileira.

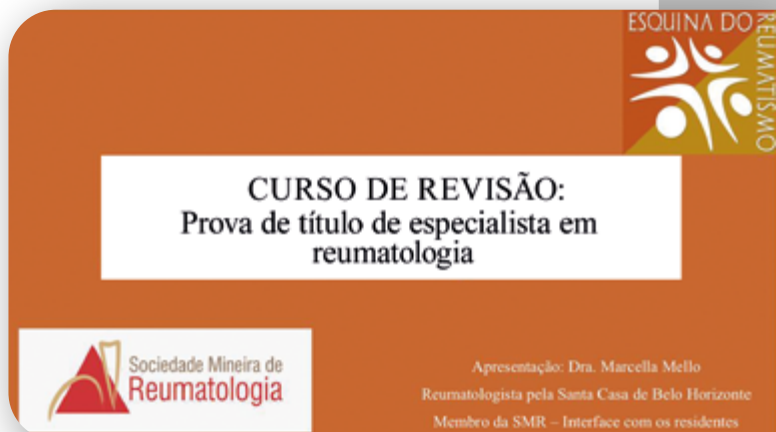
Mantivemos a revista *ReumatoMinas*, outro sucesso da gestão anterior, mantido com muito empenho e rigor pela editora-chefe Maria Fernanda Guimarães. A cada edição, a revista se supera em qualidade, organização e excelência científica.



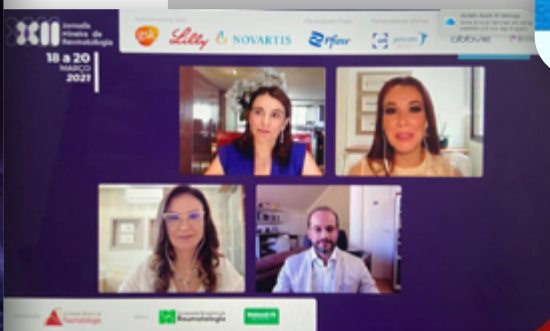
Com o *lockdown* preocupando toda a sociedade, fizemos a XII Jornada Mineira de Reumatologia em 2021 totalmente virtual. Um grande desafio, mas também um grande sucesso e divisor de águas de nosso estado, tivemos o recorde de 1.047 inscritos em todo o país, e participação robusta da diretoria da SBR. O nível científico foi altíssimo e a logística funcionou perfeitamente no primeiro evento de grande porte virtual da SMR.



Também em modelo virtual, fizemos o Curso de Revisão para Residentes, com discussões ricas sobre as questões das provas de título anteriores, participação de residentes de todo o país e uma ampla troca de conhecimento.



Em 2022, enfrentamos o desafio de retomada dos eventos presenciais. Um novo “velho mundo”, mas de cara nova, e peculiaridades também. Optamos por fazer um evento híbrido, para contemplar aqueles que ainda estavam impossibilitados pela pandemia. E foi um novo sucesso, presença numerosa dos mineiros, palestrantes de renome regional e nacional, e apoio alto da indústria nessa retomada. Mais uma vez fomos prestigiados pela SBR com presença em todo o evento.





Conquistamos a vaga de sede do Congresso Brasileiro de Reumatologia 2024 para Belo Horizonte. Um sonho antigo, programado há vários anos, que enfim, se concretizou. Teremos muito trabalho pela frente, mas a alegria de podermos fazer um evento de alto nível, mantendo o acolhimento tão peculiar do nosso estado.

Encerrando com chave de ouro, já estamos organizando o Curso de Revisão para Residentes para fevereiro de 2023, um evento presencial, de alto nível e dois dias de revisão completa.

Enfim, encerro esse ciclo de alma leve, feliz com o nosso trabalho como SMR, e a certeza de que


estamos colocando Minas em um lugar de visibilidade nacional, como o estado merece.

Tudo isso só foi possível, pois somos uma equipe unida e que trabalha sério. Só tenho gratidão a todos que fizeram parte desses dois anos. Não posso deixar de agradecer em especial à Maria Fernanda, Viviane, Adriana e Cláudia, que enfrentaram todas as dificuldades e conquistas diariamente comigo!

Passo o bastão para Maria Fernanda, certa de que ela elevará ainda mais a imagem da SMR no cenário nacional.

Encerro com a certeza de que: “Se quiser ir rápido, vá sozinho; mas se quiser ir longe, vá acompanhado!”

Mariana Peixoto Guimarães Ubirajara e Silva de Souza
Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia 2020 - 2022



Um breve panorama sobre a evolução do conhecimento em doenças autoinflamatórias

Daniela Gerent Petry Piotto
Gabriela Guimarães Moreira Balbi

As doenças autoinflamatórias (DAIs) constituem um grupo de doenças raras, de origem predominantemente genética, caracterizado pela ativação excessiva da cascata inflamatória não associada à presença de antígenos.¹

A DAI mais prevalente em todo o mundo é a febre familiar do Mediterrâneo (FFM), com mais de 100 mil indivíduos acometidos e mais de 188 mutações patogênicas descritas.² O primeiro paciente com FFM foi descrito por Janeway e Rosenthal em 1908 e, em 1945, Siegal relatou a primeira série de casos da doença. Em 1997 foi descoberta a causa genética da FFM, evento que marcou o início de uma nova era de descobertas sobre a fisiopatologia das DAIs.³

O conceito de autoinflamação foi introduzido por McDermott et al. em 1999, ao descreverem uma família com uma doença genética rara, de herança autossômica dominante, associada a períodos de inflamação sistêmica não relacionadas a gatilhos identificáveis. Essa doença foi denominada *tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome* (TRAPS) devido a defeitos no clearance do receptor do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e, após anos de estudos,

foram detectados outros mecanismos fisiopatológicos que relacionam-se ao desencadeamento dessa e de outras DAIs.⁴ Em 2001, foi identificado o gene relacionado às síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS), o gene *NLRP3*.⁵

Fisiopatogenicamente, as DAIs são incluídas no grupo dos erros inatos da imunidade que cursam com autoinflamação: nesse caso, as principais células envolvidas são os monócitos/macrófagos e componentes variados da imunidade inata; ocorre uma ativação aberrante do inflamassomo ou *factor nuclear kappa B* (NF- κ B), sendo a interleucina-1 β (IL-1 β), juntamente com as interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8), a principal citocina envolvida no processo inflamatório. Dessa forma, diferente das doenças autoimunes, não há produção de autoanticorpos ou de linfócitos T autorreativos, e o papel dos haplótipos do antígeno leucocitário humano (HLA) não é importante.⁶

Em meados de 2017, um artigo denominado “Uma nova classe de doenças: DAIs” relatou um novo grupo de doenças da imunidade, enquadradas no conceito de erros inatos da imunidade que cursam com uma desregulação da imunidade inata.⁷ Diante



desse novo conceito, as doenças inflamatórias sistêmicas puderam ser divididas em dois grandes grupos: o das doenças da imunidade inata (autoinflamatórias) e das doenças da imunidade adaptativa (autoimunes). Nessa ocasião, as DAIs eram subdivididas em três grupos, baseando-se nos mecanismos fisiopatogênicos: inflamassomopatias (doenças associadas ao inflamassoma), proteassomopatias (doenças associadas ao proteassomo) e as relopatias (doenças associadas ao sistema NF-κB).⁸

A melhoria do acesso ao diagnóstico molecular nos últimos anos e o crescente interesse médico em identificar e caracterizar clínica e geneticamente essas “novas” doenças permitiu que, em 2020, 100 genes fossem resumidos em uma publicação de um dos maiores grupos de estudo da área. Dos 100 genes reportados, 75 doenças puderam ser classificadas. A partir dessa revisão e com base nos avanços recentes no conhecimento sobre a interface entre imunologia e genética, uma nova classificação foi proposta, incluindo cinco grandes grupos: inflamassomopatias, proteassomopatias, imunoproteinopatias, imunoactinopatias e relopatias.⁶

A IL-1β é uma potente citocina pró-inflamatória, capaz de provocar surtos recorrentes ou persistentes de febre e inflamação sistêmica, geralmente envolvendo as articulações, a pele, os olhos, os ossos, as serosas, entre outros. Laboratorialmente, é possível detectar uma elevação acentuada dos marcadores inflamatórios durante o período de crise, com normalização desses parâmetros nos períodos intercríticos.⁹

As DAIs podem ser classificadas em monogênicas/digênicas, multifatoriais ou, ainda, podem ter origem em células de linhagens germinativa ou somática. As DAIs monogênicas apresentam um padrão de herança genética mendeliana, com penetrância variável; em suma, são DAIs causadas por variantes genéticas patogênicas que ocorrem em apenas um loco. As principais doenças que compõem esse grupo são: FFM, síndrome de artrite piogênica asséptica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA), deficiência da mevalonato quinase ou síndrome de hiperimmunoglobulinemia D (HIDS, do inglês *hyperIgD syndrome*), as CAPS, entre outras. No caso das doenças digênicas, a DAI resulta da combinação da mutação em dois loci específicos, como ocorre em algumas proteassomopatias. A *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature* (CANDLE) é o protótipo das doenças causadas por alterações da via do proteassomo. Quando não é possível identificar alterações genéticas específicas como causadoras das doenças, as DAIs são denominadas poligênicas ou multifatoriais, incluindo a síndrome da febre periódica associada à estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA, do inglês *periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis*), artrite idiopática juvenil do subtipo sistêmico, pericardite aguda recorrente idiopática, entre outras.¹⁰

É importante frisar que 40%-60% dos testes genéticos realizados por pacientes com suspeita clínica de DAI são negativos, não sendo possível realizar o diagnóstico molecular da doença; nesse caso, havendo alta suspeição de DAI em um paciente com teste molecular negativo, a conduta adequada é diagnosticar o paciente com DAI indefinida ou indeterminada e acompanhá-lo clínica e laboratorialmente, além de prescrever o tratamento apropriado oportunamente.¹¹ Apesar de um teste genético negativo não excluir a possibilidade de DAI, sua realização é importante

Catem voluptam,
optae illisitem que
nonsequ iditatio beat
haria dolecaeceae
perferior aut vendeli
genihilla dolore dollor
alitatiasped excepedi
con con pa sint lautas
endest, sum que offic
te voluptat alitate
sunt esendest, culpa
sunt hil moditet qui
anducil idestinvello
od ma dollorernati



para a programação terapêutica, para prever a evolução e o prognóstico e para documentar os casos de doenças existentes ou novas. As DAIs indefinidas representam uma proporção considerável das DAIs. É essencial, portanto, que o diagnóstico de DAI seja sempre baseado em três pilares fundamentais: apresentação clínica, positividade de provas de fase aguda e achados genéticos.¹²

Clinicamente, a maioria das doenças monogênicas manifestam-se na infância. Como são doenças raras, com apresentações pouco específicas e de identificação/descrição recente, seu diagnóstico é desafiador e, muitas vezes, tardio. Diante disso, é importante que a investigação inicial, principalmente no que diz respeito à exclusão de outras patologias (especialmente infecciosas e neoplásicas), seja feita prontamente, de maneira cuidadosa e o mais completa possível.¹³

Além das classificações moleculares (monogênicas, digênicas etc.) e fisiopatogênicas (inflamassomopatias, proteassomopatias etc.), também podemos agrupar essas doenças de acordo com suas manifestações clínicas em doenças febris periódicas, doenças piogênicas assépticas da pele e doenças piogênicas assépticas ósseas.¹⁴

Alterações clínicas e laboratoriais podem servir de alerta para que a hipótese diagnóstica de uma DAI seja considerada, dentre elas: presença de quadro crônico ou recorrente de inflamação sistêmica por mais de seis meses, excluídas infecções e malignidades; no caso de evolução em surto e remissão, o período intercrítico é assintomático e os sintomas a cada crise são semelhantes; há positividade de provas inflamatórias durante o episódio agudo e normalização laboratorial nos períodos assintomáticos; em muitos casos, há história familiar positiva para DAI; o crescimento pândero-estatural é preservado, com raras exceções (CINCA e interferonopatias); o hemograma pode revelar anemia, leucocitose e plaquetose e não são detectados autoanticorpos (raras exceções). Outras queixas e diagnósticos recorrentes ou persistentes que reforçam a suspeita de DAI incluem:

lesões cutâneas refratárias; biópsia de pele revelando dermatite neutrofílica; ocorrência de uveíte em casos em investigação de artrite idiopática juvenil do subtipo sistêmico; presença de edema periorbital, serosites, dor abdominal, linfadenomegalias, artropatias, aumento do volume ósseo, mialgias localizadas, artrite asséptica recorrente, osteomielite crônica, surdez, meningite asséptica, faringite, estomatite, entre outros.⁹

O tratamento das DAIs varia, no geral, de acordo com a citocina predominantemente envolvida na fisiopatologia de cada doença. No geral, as DAIs febris periódicas e as síndromes piogênicas assépticas cutâneas e ósseas respondem bem ao bloqueio da IL-1 β , da IL-6 e do TNF- α ; as interferonopatias, por sua vez, tendem a apresentar boa resposta com os inibidores de janus quinase (JAK) (tofacitinibe, ruxolitinibe e baricitinibe) e ao bloqueio do receptor de interferon tipo I (anifrolumabe).⁷

As DAIs são doenças raras, de diagnóstico desafiador e com bases moleculares complexas a serem ainda decifradas. O diagnóstico precoce permite que o tratamento seja melhor direcionado para cada caso e que o acompanhamento seja realizado de forma eficiente, prevenindo novos surtos e evitando danos irreversíveis. Registros europeus pelo *Infever* e pelo *Eurofever* catalogaram a maioria das variantes genéticas patogênicas, benignas e de significado indeterminado encontradas nas principais DAIs; esses bancos de dados podem ser utilizados como ferramenta para melhoria da capacidade de suspeição e diagnóstico dessas doenças na prática clínica.⁶

Encaminhar esses pacientes ao reumatologista clínico ou pediatra pode favorecer o estabelecimento de um diagnóstico precoce, permitindo a instituição de um tratamento capaz de controlar a atividade inflamatória sistêmica e de prevenir a principal complicação a longo prazo das DAIs: a amiloidose secundária.¹⁵

Referências

- Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MOE, et al. Síndromes autoinflamatórias hereditárias na faixa etária pediátrica. J Pediatr 2010;86(5):353-66.
- Babior, B. M., Matzner, Y. The familial Mediterranean fever gene-cloned at last. New Eng J Med. 1991;337:1548-49.
- Siegal, S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med. 1945;23:1-22.
- McDermott M F, Aksentijevich I, Galon J, McDermott E M, Ogunkolade B W, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell. 1999;97:133-44.
- Hoffman, H. M., Mueller, J. L., Broide, D. H., Wanderer, A. A., Kolodner, R. D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nature Genet. 2001;29:301-5.
- Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: An expanding universe. Sci Immunol. 2020;5(49):eabb1662.
- Piotto DGP, Kozu KT, Perazzio SF. Quando suspeitar de doenças autoinflamatórias na infância? Rev Paul Reumatol. 2021;20(1):16-26.
- Mendonça LO, Prado AI, Kalil J, Fonseca LAM, Castro FFM, Barros MAMT. Atualizando e expandindo o universo de: "Uma nova classe de doenças - doenças autoinflamatórias". Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):51-5.
- Sag E, Bilginer Y, Open S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. Curr Rheumatol Rep. 2017;19:41.
- Yıldız M, Haşlak F, Adrovic A, Barut K, Kasapçopur Ö. Autoinflammatory Diseases in Childhood. Balkan Med J. 2020;37:236-46.
- Kraïner J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. J Autoimmun. 2020;109:102421.
- Georgin-Lavialle S, Fayand A, Rodrigues F, Bachmeyer C, Savey L, Grateau G. Autoinflammatory diseases: State of the art. La Presse Médicale. 2019; 48(1):e25-e48.
- Navallas M, Clemente I, Iglesias EJ, et al. Autoinflammatory diseases in childhood, part 1: monogenic syndromes. Pediatr Radiol. 2020;50:415-30.
- Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. Annu Rev Med. 2014;65:223-44.
- Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L and Hernández-Rodríguez J (2020) Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. Front. Immunol. 11:865.

NA REUMATOLOGIA CONTE COM  **HUMIRA^{AC}** *PARA*:
adalimumabe
destination you

Artrite Reumatoide (AR)

EFICÁCIA: Mais que o dobro de redução da dor e melhora da capacidade funcional, comparado com MTX.²

RESPOSTA SUSTENTADA: 75,6% dos pacientes tratados atingem remissão em 10 anos.³

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

RESPOSTA RÁPIDA: 62% dos pacientes atingiram ACR Pedi 30 já na semana 2.^{*4}

RESPOSTA SUSTENTADA: A resposta clínica foi mantida em 6 anos.⁴

* Na análise observada | **Referências:** 1. Bula do produto HUMIRA^{AC} (adalimumabe); AbbVie. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp 2. Elaborado a partir de: Keystone EC et al., Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment With Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy. A Randomized, Placebo-Controlled, 52-Week Trial. Arthritis Rheum 2004;50:1400-11. 3. Adaptado a partir de Keystone EC et al., Longterm Effect of Delaying Combination Therapy with Tumor Necrosis Factor Inhibitor in Patients with Aggressive Early Rheumatoid Arthritis: 10-year Efficacy and Safety of Adalimumab from the Randomized Controlled PREMIER Trial with Open-label Extension. The Journal of Rheumatology 2014; 41:5-14. 4. Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, et al. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. RMD Open. 2020;6(2):e001208. doi:10.1136/rmdopen-2020-001208.

Contraindicações/Interações medicamentosas: Assim como observado com outros antagonistas de TNF, foram relatados casos de tuberculose associados ao HUMIRA^{AC} (adalimumabe). A administração concomitante de antagonistas de TNF e abatacepte tem sido associada a aumento do risco de infecções, incluindo infecções sérias, quando comparada a antagonistas de TNF isolado.

Material destinado exclusivamente a profissionais prescritores da área da saúde. Todos os Direitos reservados. Este material é protegido por D. Autorais e por outras Leis de proteção de propriedade intelectual. Qualquer reprodução total ou parcial, alteração, compartilhamento ou uso impróprio deste conteúdo sem autorização prévia da empresa é expressamente proibido. Esta página é parte integrante do material BR-HUM-220047 não devendo ser interpretada/utilizada de forma isolada. Material aprovado e disponibilizado em Agosto/2022. BR-HUM-220047.

Escaneie o QR Code para acessar a mini bula do produto Humira^{AC} (adalimumabe):



abbvie



AbbVie Line
Central de Atendimento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br

Atualização

Proteção de dados e saúde – *Déjà-vu* ou novidade?



Daniel de Carvalho Guimarães

Procurador do Ministério Público de Contas do
Estado de Minas Gerais

Introdução

Dados geram ônus.

Essa é a mensagem trazida pela Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), a lei federal n.º 13.709/2018.

Com essa premissa, iniciamos essa pequena contribuição à **Revista ReumatoMinas**.

Para a área da saúde, a LGPD trouxe novidades ou apenas revisitou temas conhecidos como o sigilo de dados? É o que tentaremos responder.

Dividiremos este texto em duas partes. Na primeira, explicaremos alguns conceitos e noções gerais da LGPD. Na segunda, exporemos algumas boas práticas que podem ser implementadas no ambiente de trabalho, para evitar a ação da autoridade fiscalizadora e também o questionamento pelos pacientes e terceiros.

O principal alvo da lei foi o tráfego intenso de dados em meio digital entre titulares, fornecedores comerciais e de serviços, como lojas e instituições financeiras, plataformas de redes sociais

Noções e conceitos da LGPD

A LGPD previu regras para o tratamento de dados pessoais e dados sensíveis, estabelecendo uma cadeia de responsabilidade a todos aqueles que façam qualquer tipo de tratamento de dados.

A expressão tratamento de dados merece uma explicação prévia. Segundo o artigo 5.º, X, da lei, considera-se tratamento as condutas que envolvam dados pessoais ou dados sensíveis de coleta, produção, recepção, classificação, utilização, acesso, reprodução, transmissão, distribuição, processamento, arquivamento, armazenamento, eliminação, avaliação ou controle da informação, modificação, comunicação, transferência, difusão ou extração.

Muitas regras novas foram pensadas para outras atividades, principalmente para aquelas de manutenção de banco de dados em redes sociais e em

estabelecimentos comerciais. Na verdade, o principal alvo da lei foi o tráfego intenso de dados em meio digital entre titulares, fornecedores comerciais e de serviços, como lojas e instituições financeiras, plataformas de redes sociais, enfim tudo aquilo que passou a tratar dados em sua atividade desenvolvida na internet.

Para a adequada compreensão da lei, comecemos por alguns conceitos.

O titular é a pessoa natural a quem se referem os dados pessoais que são objeto de tratamento. Não são protegidos por essa lei dados de pessoas jurídicas ou organizações de qualquer tipo. No âmbito da saúde, o titular é o paciente que busca o serviço de saúde ou seu representante.

O controlador é a pessoa natural ou jurídica, a quem competem as decisões referentes ao

tratamento de dados pessoais. Nos consultórios médicos, o controlador será o médico ou algum dos médicos donos do estabelecimento. Em caso de estabelecimentos maiores, como clínicas, hospitais ou outras sociedades civis de profissionais, o controlador deverá ser escolhido, podendo ser um médico ou outro profissional.

O operador é a pessoa natural ou jurídica que realiza o tratamento de dados pessoais em nome do controlador.

O encarregado é a pessoa indicada para atuar como canal de comunicação entre o controlador, os titulares dos dados e a Autoridade Nacional de Proteção de Dados (ANPD). É o encarregado que as pessoas devem procurar quando quiserem resolver algum problema relacionado aos seus dados.

O controlador, o operador e o encarregado devem ser selecionados pelo profissional liberal ou pela empresa e identificados, preferencialmente em sítio eletrônico, para que as pessoas e as autoridades públicas tenham conhecimento.

Apesar do complexo conteúdo da lei, que tem 65 artigos, um bom caminho é sempre demonstrar boa-fé e seguir alguns princípios como:

- a) **finalidade:** o tratamento de dados deve se destinar a finalidades específicas, informadas ao titular;
- b) **adequação:** o tratamento de dados deve ser compatível com as finalidades declaradas;
- c) **necessidade:** o tratamento deve ser limitado ao mínimo necessário para a realização de suas finalidades;
- d) **transparência e prestação de contas do tratamento dos dados:** dos titulares devem ter informações claras, precisas e facilmente acessíveis sobre a realização do tratamento dos dados e os respectivos agentes de tratamento;
- e) **prevenção e segurança:** utilização de medidas técnicas e administrativas para prevenir a ocorrência de danos em virtude do tratamento de dados pessoais e, ainda, de medidas aptas a proteger os dados pessoais de acessos não autorizados e de situações acidentais ou ilícitas de destruição, perda, alteração, comunicação ou difusão.

A LGPD estabeleceu a responsabilidade do controlador ou do operador que causar dano patrimonial ou moral à pessoa titular dos dados em violação à legislação de proteção de dados pessoais.

Previu também a responsabilidade solidária entre todos os agentes que compartilharem os dados, ou seja, qualquer um deles pode ser acionado pelo titular e será obrigado a pagar eventual indenização, podendo ter o direito de cobrar o que tiver pagado ao titular contra aquele agente que efetivamente provocou o dano.

A regra é que o tratamento de dados seja feito com o consentimento expresso e esclarecido do titular. Ou seja, o titular deve ser informado sobre que dados serão tratados e para qual finalidade, para assim conseguir dar o seu consentimento.

Na área da saúde, a lei permitiu o tratamento sem consentimento de dados pessoais e sensíveis, nos casos de tutela da saúde exclusivamente em procedimento realizado por profissionais de saúde, serviços de saúde ou autoridade sanitária, quando os dados forem tratados por ou sob a responsabilidade de um profissional sujeito à obrigação de sigilo profissional.

Por outro lado, o consentimento expresso do paciente é necessário para o acesso e manuseio de dados sensíveis por profissionais não obrigados ao sigilo profissional.

Esclarecidos esses conceitos e noções gerais, é possível avançar e elencar algumas propostas de boas práticas para o cumprimento da lei.

Boas práticas na área da saúde de acordo com a LGPD

A primeira boa prática é a elaboração de um fluxograma dos dados pessoais e sensíveis envolvidos na atividade de cada estabelecimento para propiciar o autoconhecimento sobre as fases de coleta, processamento, análise, compartilhamento, armazenamento, reutilização e eliminação.

Conhecer quem atua em cada fase, quais dados são tratados e como são tratados é importante

Documentos com dados de pacientes devem ser entregues ao titular/paciente diretamente pelo profissional de saúde ou por pessoa interposta (uma colaboradora, por exemplo) em envelope fechado que preserve o sigilo das informações

para identificar os gargalos e vulnerabilidades do estabelecimento.

A partir dessa primeira prática, entendemos que a coleta de dados na entrada do paciente pela recepção ou secretária deve se limitar a dados pessoais cadastrais, necessários à prestação de serviços de saúde, como nome completo, documento de identidade ou CPF, endereço, endereço eletrônico e telefone. Não são necessários dados como estado civil, filiação ou nome de cônjuge para a prestação de serviços nem para as atividades acessórias de contato com o paciente, acompanhamento e cobrança financeira.

Além disso, dados pessoais sensíveis não devem ser coletados na entrada, no momento do cadastro, a não ser que a coleta seja feita por profissional de saúde submetido ao dever profissional de sigilo e quando essencial para a logística do atendimento, como a realização de exames, por exemplo.

O ideal é que esses dados sensíveis sejam coletados pelo médico no momento da consulta e registrado no prontuário.

Uma segunda prática aconselhável é a elaboração de um termo de esclarecimento. Não é necessária a assinatura de termo de consentimento pelos pacientes, quando o tratamento de dados pessoais e sensíveis ocorrido no estabelecimento médico se destinar estritamente à tutela de sua saúde.

Porém, é aconselhável que se elabore um termo de esclarecimento para que esse tratamento estrito de dados seja comunicado de forma transparente aos pacientes. É possível usar outros meios para que o seu conteúdo seja transmitido ao paciente, como uma rotina documental no momento do cadastro ou, por métodos alternativos, como um vídeo transmitido em seu consultório, com legendas para que todos os pacientes assistam.

A terceira prática relevante tem a ver com pedidos de exame, prescrições médicas e quaisquer outros documentos que identifiquem dados sensíveis de saúde. Tais documentos devem ser entregues ao titular/paciente diretamente pelo profissional de saúde ou por pessoa interposta (uma colaboradora, por exemplo) em envelope fechado que preserve o sigilo das informações.

Não custa lembrar que exames e prontuários pertencem ao paciente, não devendo ser dificultado o seu acesso a eles.

A quarta prática envolve o compartilhamento com outros profissionais de saúde. Além de prever essa possibilidade no termo de esclarecimento já tratado, o médico deve ter cautela ao discutir casos com colegas de profissão em redes de comunicação instantânea como whatsapp, telegram ou outros meios.

De acordo com o Parecer CFM n.º 14/2017, é possível esse compartilhamento desde que o grupo seja composto exclusivamente por médicos e profissionais de saúde submetidos ao dever ético e legal de sigilo, e sem referência a casos clínicos identificáveis, e sem exibição de seus pacientes, mesmo que tenha a autorização do titular.

Esse compartilhamento de dados também ocorre entre os profissionais de saúde e estabelecimentos de saúde e laboratórios, com o objetivo de facilitar o intercâmbio das informações, em prol do paciente. Nesse caso, de efetiva tutela da saúde, fica dispensado o consentimento expresso, porém todos os envolvidos devem preservar o sigilo dos dados.

A quinta prática alcança a telemedicina. Os médicos devem priorizar a utilização de plataformas digitais seguras com confidencialidade dos dados tratados durante o atendimento, com garantia de acesso individualizado e certificação dos dados.

O armazenamento das consultas gravadas deve ser feito pelo prazo de 20 anos, conforme a lei n.º 13.787/2017, a lei do prontuário eletrônico.

A sexta prática envolve os sistemas de informática em gestão de saúde, como prontuários eletrônicos. Recomenda-se que sejam implementadas medidas de controle de acesso aos documentos, com senhas e níveis de segurança, além do rastreamento das atividades realizadas com os dados, como modificações, cópia, compartilhamento e transferência de arquivos.

Conclusão

A LGPD não inovou nos serviços de saúde em relação ao dever de cautela e de sigilo de dados, pois normas preexistentes já estabeleciam essas obrigações pelos profissionais e entidades do setor. Porém, surgiram novidades.

Os serviços de saúde foram regulados de forma diferenciada pela lei acerca do pilar do consentimento esclarecido. A lógica da saúde exigiu essa particularidade, além da prévia preparação existente nessa área, que sempre trabalhou com a preservação de dados sensíveis das pessoas.

Apesar dessa especificidade, os serviços de saúde devem adaptar suas atividades às regras da LGPD, devendo adotar práticas norteadas pela boa-fé e pelas ideias de finalidade, necessidade, adequação, transparência, prestação de contas e segurança no tratamento de dados.

Referências

BRASIL: ANPD – Disponível em: <<https://www.gov.br/anpd/pt-br/documentos-e-publicacoes>>. Acesso em: set. 2022.

BRASIL: Lei federal n.º 13.709, de 2019.

BRASIL: Lei federal n.º 13.787, de 2018.

Confederação Nacional de Saúde: Código de boas práticas para proteção de dados para prestadores privados em saúde da Confederação Nacional de Saúde. Disponível em: <http://cnsaude.org.br/wp-content/uploads/2021/03/Boas-Praticas-Protacao-Dados-Prestadores-Privados-CNSaude_ED_2021.pdf>. Acesso em: set. 2022.

Os profissionais devem ajustar suas rotinas de fluxo de dados, com foco na adoção de soluções de informática seguras, na instrução dos colaboradores, e na assunção de responsabilidades perante as pessoas que confiam suas informações a eles.

Conselho Federal de Medicina: Resolução CFM n.º 1.931, de 2009 (Código de ética médica).

Conselho Federal de Medicina: Resolução CFM n.º 1.821, de 2007 (Prontuário médico).

Conselho Regional de Medicina de Distrito Federal: Manual LGPD. Disponível em: <<https://crmdf.org.br/wp-content/uploads/2022/02/MANUAL-LGPD-CRM-DF-2022.pdf>>. Acesso em: set. 2022.

Guia de Boas Práticas LGPD na Administração Pública Federal. Disponível em: <https://www.gov.br/governodigital/pt-br/seguranca-e-protacao-de-dados/guias/guia_lgpd.pdf>. Acesso em: set. 2022.



REMISSÃO SUSTENTADA¹⁻³

No estudo SELECT COMPARE, o tratamento dos pacientes com artrite reumatoide com RINVOQ® (upadacitinibe) + MTX resultou em **benefício contínuo e sustentado ao longo de 3 anos de tratamento, incluindo remissão clínica.**^{1-4*}

*Remissão clínica avaliada por DAS28 - PCR < 2,6 e CDAI < 2,8

Contraindicação/Interações medicamentosas: RINVOQ® (upadacitinibe) não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave. A exposição ao medicamento é aumentada quando coadministrado com inibidores potentes da CYP3A4 e é reduzida quando coadministrado com indutores potentes de CYP3A4.

Referências: **1.** Fleischmann R, Pangan AL, Song IH et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology* 2019; 71(11): 1788–1800. DOI 10.1002/art.41032. **2.** Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1454–1462. **3.** Fleischmann R, Song IH, Enejosa J et al. LONG-TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF UPADACITINIB OR ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS AT 72 WEEKS FROM THE SELECT-COMPARE STUDY. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (suppl 1): 319. Abstract THU0201. Poster apresentado no EULAR 2020 e-congress. **4.** Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results at 3 Years From the SELECT-COMPARE Study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (Suppl 1): 251; Abstract POS008. Poster apresentado no EULAR 2021 e-congress.



Em breve, doenças “invisíveis” não terão mais lugar para se esconder.

A Janssen possui hoje, no Brasil, um amplo portfólio de terapias e moléculas grandes em Imunologia. Oferecemos quatro medicamentos que combinam indicações para mais de seis doenças, com três mecanismos de ação e duas vias de administração diferentes - atendendo a diversas necessidades médicas e diferentes perfis de pacientes.

HEADLINES

Achiles de Almeida Cruz Filho

Doutor e Livre-Docente em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

FACTORS ASSOCIATED WITH FATIGUE AND ITS IMPROVEMENT – A PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS OF PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS FROM guselkumab PHASE 3 TRIALS

Annals of the Rheumatic Diseases. 2022;81:18-9.

Grupo de autores americanos do de grupo A. Deodhar estuda fadiga na artrite psoriásica (APs). A fadiga é um dos três sintomas relatados por pacientes com APs: ela causa reduzida qualidade de vida, baixa produtividade e incapacidade. Embora causas da fadiga sejam multifatoriais, a inflamação representa papel importante. Nesse estudo, tentou-se identificar fatores relacionados com a fadiga. Tratados 1.120 pacientes com APs, com fator de fadiga entre 29,1 e 31,4 (média para a população dos Estados Unidos é de 43,6). Estudo mostrou que fadiga é explicada por: a) atividade da doença sistêmica e medidas funcionais, como dor, avaliação global do paciente e médico e *health assessment questionnaire* (HAQ); b) alterações articulares, como juntas dolorosas e inchadas; c) acometimento cutâneo avaliado pelo índice da gravidade da psoríase por área (PASI).

Conclusão: entre pacientes com APs, medidas de atividade da doença e função, seguida por alterações articulares e envolvimento cutâneo representam 62% da variabilidade da fadiga. Os 38% restantes ficaram sem explicação clara, o que impõe estudos mais aprofundados nesse sentido.

Comentário: fadiga é um sintoma significativo em diferentes doenças reumáticas inflamatórias. Presente estudo aborda fadiga em APs, identificando alguns fatores que influenciam o sintoma. Vê-se que atividade da doença, acometimento articular e envolvimento cutâneo respondem por 62% da origem da fadiga. A fazer é tentar controlar essas alterações ao máximo e esperar que, entre outros ganhos, a fadiga melhore (European Alliance of Associations for Rheumatology [EULAR] 2022).

EARLY ACHIEVEMENT OF MINIMAL DISEASE ACTIVITY IN PSORIATIC ARTHRITIS IS ASSOCIATED WITH LONG-TERM IMPROVEMENTS IN QUALITY OF LIFE

Annals of the Rheumatic Diseases. 2022;81:21.

Grupo holandês estuda qualidade de vida em artrite psoriásica (APs). Os autores já demonstraram que no 1.º ano a atividade mínima da doença (MDA) se relaciona com melhor qualidade de vida. Agora estendem estudo até o 2.º e 3.º ano. Avaliados 243 casos de APs com MDA sustentada, 64 com MDA não sustentada e 66 sem MDA. Qualidade de vida nos casos com MDA sustentada foi equivalente àquela da população holandesa em geral, após 1, 2 e 3 anos. Mas pacientes que não obtiveram MDA no 1.º ano tinham qualidade de vida inferior e esse dado persistiu por anos. Qualidade de vida física e mental foram piores no grupo sem MDA. Concluiu-se que a não obtenção de

MDA no 1.º ano de tratamento da APs é associada com pior qualidade de vida, que persiste por anos, mesmo após tratamento intensivo.

Comentário: esse grupo holandês mostra como é importante se obter MDA já no 1.º ano de tratamento da APs e em parte coincide com estudo anterior sobre fadiga. A não obtenção de MDA piora a qualidade de vida física e mental, de onde todo esforço deve ser realizado para um resultado que controle a doença já no 1.º ano de tratamento (European Alliance of Associations for Rheumatology [EULAR] 2022).

WHAT EXPLAINS THE WORLDWIDE GRADIENT OF AGE AT ONSET OF RHEUMATOID ARTHRITIS ALONG LATITUDE? A MULTILEVEL ANALYSIS IN THE METEOR REGISTRY S. A.

Annals of the Rheumatic Diseases. 2022;81:25-6.

Grupo de autores internacionais investiga relação da idade de aparecimento da artrite reumatoide (AR) com a latitude, diante do fato de já ter sido sugerido que a

doença surge em idade mais jovem em cidades mais próximas do equador. Já se levantou hipótese de que a latitude influenciaria pela presença de fatores genéticos

e ambientais, como tabagismo, aparecimento da AR. Incluídos no estudo 39.782 pacientes de 94 hospitais em 17 países. Idade média do diagnóstico inicial foi entre 39 a 55 anos. Estudo abrangeu latitude de 9,9 e 55,8 graus, da Nigéria ao Reino Unido.

Conclusão: pacientes vivendo próximo ao equador abrem AR em idade mais baixa, do que aqueles vivendo nos polos. Sugere-se que essa variação seja um fator do país, explicado por indicadores socioeconômicos e não pela genética do paciente ou fatores ambientais.

Comentário: muito interessante esses dados, mostrando que AR se inicia mais precocemente em países próximos do equador. Considerando-se que o equador corta o norte do Brasil à altura do Amapá e Roraima, é de se esperar, pelos presentes dados, que a AR aqui entre nós se inicie mais cedo, pelo menos na região norte do Brasil. A conferir (European Alliance of Associations for Rheumatology [EULAR] 2022).

RISING INCIDENCE AND PREVALENCE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A POPULATION-BASED STUDY OVER FOUR DECADES

Annals of the Rheumatic Diseases. 2022;81:1260-6.

Grupo americano estuda incidência, prevalência e mortalidade do lúpus eritematoso sistêmico (LES) na população norte americana ao longo de quatro décadas, baseado em casos do condado de Olmsted, Minnesota, que preencheram critérios para LES entre 1976 e 2018. Essa incidência aumentou de 3,32 entre 1976 e 1988 até 6,44 entre 2009 e 2018, especialmente entre minorias raciais e étnicas, que não fossem brancos não hispânicos. Prevalência de 1985 para 2015 aumentou de 36,6 para 97,4, mantendo-se no período o mesmo escore de mortalidade padronizada, nos grupos minoritários. Concluem os autores que a incidência de LES vem aumentando nos Estados Unidos, em parte, pelo menos pela diversidade da população. Não há dados que sugiram maior índice de

gravidade da doença no período. Como grupos minoritários crescem mais rápido, poderia ocorrer aumento da incidência de LES nos Estados Unidos.

Comentário: se a incidência de LES nos Estados Unidos aumenta mais em grupos étnicos e brancos não hispânicos, poderia supor-se que esse dado ocorreria também na população brasileira, de etnia diversificada e onde os brancos em geral são hispânicos. Curioso que autores não comentam que aprimoramento no diagnóstico do LES poderia influenciar nesse crescimento da incidência. Para mim, com vivência de algumas décadas na reumatologia, diagnósticos de LES a longo tempo parecem de fato ser mais frequentes.

NA REUMATOLOGIA CONTE COM  HUMIRA^{AC} PARA:
 adalimumabe
 destination you



Espondilite Anquilosante (EA)

RESPOSTA RÁPIDA: 58,2% dos pacientes alcançaram ASAS 20 em 12 semanas.²

RESPOSTA SUSTENTADA: 89% atingiram ASAS 20 após 5 anos.³

Artrite Psoriásica (APS)

EFICÁCIA: Redução de **40%** da dor pelo EVA em apenas 4 semanas.

Redução rápida e sustentada da dor ao longo de 9 anos em estudo de vida real.⁴

RESPOSTA RÁPIDA NO SCORE ACR: 58% de resposta ACR20 na semana 12 de tratamento.⁵



* Na análise observada | **Referências:** 1. Bula do produto HUMIRA^{AC} (adalimumabe): AbbVie. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/afilia_bula/index.asp 2. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006;54(7):2136-46. 3. Sieper J, Van der Heijde D, Dougados M, et al. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis Ann Rheum Dis. 2012;71:700-6. 4. Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimentì S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2017;31(2):304-311. 5. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(10):3279-3289.

Contraindicações/Interações medicamentosas: Assim como observado com outros antagonistas de TNF, foram relatados casos de tuberculose associados ao HUMIRA^{AC} (adalimumabe). A administração concomitante de antagonistas de TNF e abatacepte tem sido associada a aumento do risco de infecções, incluindo infecções sérias, quando comparada a antagonistas de TNF isolado.

Material destinado exclusivamente a profissionais prescritores da área da saúde. Todos os Direitos reservados. Este material é protegido por D. Autorais e por outras Leis de proteção de propriedade intelectual. Qualquer reprodução total ou parcial, alteração, compartilhamento ou uso impróprio deste conteúdo sem autorização prévia da empresa é expressamente proibido. Esta página é parte integrante do material BR-HUM-220047 não devendo ser interpretada/utilizada de forma isolada. Material aprovado e disponibilizado em Agosto/2022. BR-HUM-220047.

Escaneie o QR Code para acessar a mini bula do produto Humira^{AC} (adalimumabe):



abbvie



AbbVie Line
Central de Atendimento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br

OPTIMISING BOTH DISEASE CONTROL AND GLUCOCORTICOID DOSING IS ESSENTIAL FOR BONE PROTECTION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASE

Annals of the Rheumatic Diseases. 2022;81:1313-22.

Grupo alemão do Hospital Charité, em Berlim, avalia um tema de há muito debatido sobre impacto dos glicocorticoides na perda aumentada de massa óssea, também mediada pelos processos inflamatórios. Estudados 1.066 casos com doença músculo-articular inflamatória que usavam doses de até 5 mg/dia de prednisona. Quando se analisou grupo que usou 5 mg/dia, não se encontrou efeito negativo sobre densidade mineral óssea (DMO). Quando pacientes com AR foram estudados com doses maiores do que 7,5 mg/dia, ocorreu relação com DMO, mas esse efeito parece ser específico somente para pacientes com doença de atividade moderada ou alta. Concluem os autores que doses de prednisona de até 5 mg/dia não parecem estar associadas com redução de massa óssea, a qual parece estar mais ligada com a doença inflamatória, que exerce influência para gerar osteoporose, porém só em pacientes de doença mais ativa.

Comentário: que conclusão interessante do presente estudo, com grande casuística. Resultados não confirmam ideia até agora aceita de que mesmo 5 mg/dia de prednisona podem influenciar negativamente massa óssea. Sugere mesmo que com doses inferiores a 7,5 mg a perda de massa óssea se deva mais à atividade inflamatória. O tema é polêmico e creio que devemos ainda aprender com o tempo. Prednisona é usada desde 1953, portanto há quase 70 anos e ainda não se sabe tudo sobre seus efeitos. De qualquer maneira, ela mudou a história da reumatologia e o Prêmio Nobel de Medicina concedido ao Prof. Phillip Hench foi dos mais justos, ao descrever efeitos anti-inflamatórios dos corticoides, na Mayo Clinic, em 1949. Ele esteve no Brasil em 1957 e recebeu também homenagens dos brasileiros. Se conclusão do presente estudo é real, não precisamos mais “demonizar” doses de 5 mg/dia de prednisona, pelo menos sobre a massa óssea.

MECHANISM OF ACTION OF baricitinib AND IDENTIFICATION OF BIOMARKERS AND KEY IMMUNE PATHWAYS IN PATIENTS WITH ACTIVE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Annals of the Rheumatic Diseases. 2022;81:1267-72.

Esse grupo de autores alemães, liderados por Thomas Dörner, de novo do Hospital Charité, em Berlim, agora incluindo a lendária Michelli Petri (que palestrou no mês passado na ReumaRio), de Nova Iorque, estuda ação do baricitinibe (bari) sobre o lúpus eritematoso sistêmico (LES), avaliando também mecanismos imunológicos na doença do adulto, com tratamento padronizado. Estudados 239 casos de LES, usando bari 4 mg (82), bari 2 mg (88) ou placebo (PLB) (69) e comparados com 49 controles normais, no período basal e na semana 12. Resultados mostraram correlação entre citocinas, que foram reduzidas nos casos com 4 mg versus PLB, mostrando redução de biomarcadores, anti-DNA e LES-disease activity index. Autores concluem

que dados sugerem poder o bari, na dose de 4 mg/dia, reduzir citocinas no LES e ter um papel de relevância clínica ainda a ser bem definido.

Comentário: drogas inibidores de janus quinase (anti-JAK) vão crescendo em suas indicações e efeitos. O bari, que inibe JAK 1 e 2, evidencia efeito sobre a clínica e imunologia do LES, na dose de 4 mg/dia. Estudo não refere ação da droga com 2 mg/dia que, em AR, é reservada para algumas situações específicas. Só o futuro dirá que papel exato terá o bari na terapêutica do LES, mas presente estudo, com nomes de peso, além de respeitável casuística, sugere que bari pode ser droga de valia no controle do LES. Aguardemos novos estudos a respeito.

LONGITUDINAL ANALYSIS OF ANA IN THE SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS (SLICC) INCEPTION COHORT

Ann Rheum Dis. 2022;81(8):1143-50.

Grande grupo internacional de 38 colaboradores estuda discrepância nos resultados do fator antinúcleo (FAN), no pressuposto de haver marcadas diferenças entre técnicas, que impactem a clínica. Comparadas três diferentes técnicas do FAN em análise longitudinal em grande coorte internacional de 805 casos de lúpus eritematoso sistêmico (LES), por cinco anos. Graus de positividade $\geq 1/80$ foram de 96,1% em Hep2-IFA1, 98,3% em IFA2 (com título $\geq 1/640$) e 96,6% em Elisa. Pelo menos FAN em uma técnica foi positivo em 99,6% dos casos. Em cinco anos, esses índices caíram um pouco, especialmente por Elisa. Em geral houve acordo de positividade do FAN > 91% em qualquer

época. Concluem autores que as três técnicas mostraram alta proporção de positividade e títulos. Em suspeita clínica de LES, um resultado negativo é de valia.

Comentário: Na suspeita de LES, valor do FAN é de valia para descartar hipótese. Quando ele foi positivo, ocorreu de 1/640 para cima pelo Hep-2. Após cinco anos, títulos caem, certamente como efeito terapêutico. Mas é preciso lembrar que FAN não é igual a lúpus. Resumo acima não refere padrão de imunofluorescência, mas sabemos da possibilidade de FAN positivo em indivíduos normais, geralmente em título baixo e padrão nuclear pontilhado fino denso.

ANTIBODY-ASSOCIATED VASCULITIS EXPERT PERSPECTIVE: MANAGEMENT OF ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC

Arthritis Rheumatol. 2022;74(8):1305-17.

Opinião de dois *experts* sobre vasculite relacionada com o anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) publicada na A&R mostra alguns pontos interessantes. Os dois autores americanos citam esse grupo de doença como das mais difíceis de diagnosticar e tratar e citam rituximabe (RTX) como droga preferida para induzir e manter remissão, diante dos efeitos colaterais cada vez mais conhecidos dos corticoides. A nova droga avacopan ainda não passou pelo crivo do tempo e seu papel para esquema de manutenção ainda não foi bem definido. Duração da imunossupressão seguinte à remissão depende de vários fatores, como condição clínica, grau de dano, tolerância às várias medicações, vacinação contra *coronavirus disease 2019* (covid-19) e estado imunológico. História de remissão prévia, presença de ANCA contra proteinase 3 (PR3), diagnóstico de granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPa) impõem manutenção

mais prolongada. Intervalo entre doses de RTX pode eventualmente ser aumentada na fase de manutenção.

Comentário: achei importante trazer esse artigo de comentário de dois *experts* para nossa revisão. Esse grupo desafiador de doenças que é o das vasculites associadas ao ANCA, justifica a revisão. Estando mais a par de conceitos atuais poderemos lidar melhor com o tema. Terapêutica básica continua a ser o corticoide, sendo que o RTX veio para substituir a ciclofosfamida, a qual, penso eu, não pode ser descartada diante da dificuldade de acesso ao RTX. Embora não seja citado, o metotrexato (MTX), em casos de leves de GPA propicia resultados gratificantes. Agora surge o Tavneos® (avacopan), aprovada em outubro de 2021 pelo Food and Drug Administration (FDA) para AAV. Ainda não está ao nosso alcance.

DO GLUCOCORTICOID INJECTIONS INCREASE THE RISK OF KNEE OSTEOARTHRITIS PROGRESSION OVER 5 YEARS?

Arthritis Rheumatol. 2022;74(8):1343-51.

Grupo de 12 autores franceses publica na A&R estudo que avalia se corticoide intra-articular em caso de osteoartrite acelera a degeneração cartilaginosa, como ainda é aceito por muitos. Estudados 564 pacientes com osteoartrite sintomática de joelho dos quais 51 receberam infiltrações de corticoide, 99 de ácido hialurônico e que foram comparados com 414 casos com osteoartrite de joelho, que se mantiveram em controle. *Follow-up* de cinco anos. Comparados com joelhos não tratados, casos que receberam corticoide tinham índice similar de artroplastia ou agravamento do pinçamento do espaço articular. Da mesma maneira, pacientes que receberam infiltração de ácido hialurônico não mostraram nenhum efeito na incidência de artroplastia ou do pinçamento do espaço articular. Autores concluem que corticoide intra-articular em osteoartrite sintomática de joelho não mostrou aumento do risco de

artroplastia ou piora do quadro radiológico em cinco anos, mas sugerem que esses dados devam ser interpretados com cautela e replicados em outras coortes.

Comentário: presente estudo sugere que infiltração de corticoide em joelhos com osteoartrite sintomática não ajuda na degeneração da cartilagem, a julgar-se pelo índice de artroplastias ou piora radiológica. E sugere ainda que infiltração de ácido hialurônico tenha resultado similar de não alterar índice de artroplastias. Para infiltrações com corticoide, é clássico termos limite máximo de três infiltrações na mesma articulação em um ano, com o que se imagina que tal desgaste não ocorra. De qualquer maneira, tanto corticoide, quanto ácido hialurônico trazem alívio dos sintomas a muitos pacientes, o que justificaria seu uso.

BRAIN STRUCTURAL CHANGES DURING JUVENILE FIBROMYALGIA: RELATIONSHIPS WITH PAIN, FATIGUE, AND FUNCTIONAL DISABILITY

Arthritis Rheumatol. 2022;74(7):1284-94.

Grupo espanhol estuda alterações estruturais do cérebro e sua relação com dor, fadiga e alterações funcionais na fibromialgia juvenil (FMJ), considerando não haver ainda estudos com esse objetivo. Avaliados 34 adolescentes do sexo feminino com fibromialgia (FM), comparados com 38 de controles normais. Estudaram ainda se os padrões cerebrais indicando dor, controle cognitivo ou emoções negativas eram amplificados nos adolescentes com FM. Comparados com casos controle, pacientes mostraram redução no córtex cingulado anterior, que é associado com dor. Pacientes com FM com maior alteração funcional apresentavam maior volume de massa cinzenta nas regiões frontais. Concluem que reduções do córtex cingulado anterior pode ser uma marca da FMJ, enquanto alterações em

outras regiões envolvidas com o emocional e processos de linguagem podem prever impacto no paciente como um todo. Possibilidade de a FMJ evoluir para a FM do adulto impõe diagnóstico e intervenção precoce nesses casos.

Comentário: outra publicação da A&R investiga a FMJ, patologia que com alguma frequência aparece para os reumatologistas pediátricos ou reumatologistas gerais. Como no adulto, FMJ mostra relação com alterações emocionais, que devem também ser abordadas em terapia ou com medicação. Alterações cerebrais à ressonância se relacionam com quadros mais sintomáticos, embora esse não seja um exame a ser realizado na rotina das avaliações dos adolescentes com dor.

Hepatopatia e metotrexato

Leandro Augusto de Araújo Barros

Preceptor da Residência de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; Professor da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais; Reumatologista no Hospital Felício Rocho e Ampla Medicina

Luciana Costa Faria

Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

O metotrexato (MTX) é um análogo estrutural do ácido fólico e acredita-se que seu mecanismo de ação esteja relacionado à inibição das enzimas da via do folato, como a metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), interferindo na biossíntese de purina e pirimidina.

Apesar de sua eficácia e de ser amplamente utilizado, a toxicidade orgânica e metabólica do MTX na prática clínica é considerável. A maioria de seus efeitos tóxicos são dose-dependentes, de modo que sua utilização a longo prazo pode levar a complicações graves como supressão da medula óssea, reações mucocutâneas, pneumonite e hepatotoxicidade.^{1,2} Os achados histológicos da hepatotoxicidade relacionada ao MTX variam de esteatose hepática leve, anisonucleose de hepatócitos, inflamação portal leve e necrose focal a necrose hepatocelular mais acentuada, fibrose e cirrose hepática.³

Desde a introdução do MTX no arsenal terapêutico de doenças inflamatórias, um dos efeitos adversos mais temidos tem sido a fibrose hepática progressiva. De acordo com estudos publicados na década de 1980, a frequência de fibrose hepática significativa era de 0% a 33% e, de cirrose, 0% a 26%.^{3,4} Entretanto, em estudos mais recentes, publicados após a descoberta da hepatite C e descrição da doença hepática

gordurosa não alcoólica (DHGNA), as taxas de cirrose hepática induzida por MTX parecem menores, variando entre 0% e 6%.^{5,6}

Em uma revisão sistemática da literatura publicada em 2009, que incluiu 88 estudos em que o MTX foi utilizado por até 12,7 anos, evidenciou-se que a toxicidade hepática pode ser um problema significativo com o uso prolongado de MTX em monoterapia, recomendando o acompanhamento frequente da função hepática, particularmente dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST).⁷ A prevalência de aumento das enzimas hepáticas foi de 20,2% para qualquer valor anormal e de 12,9% para mais que o dobro do limite superior do normal. Sessenta e seis do total de 1.799 pacientes (3,7%) tiveram que interromper MTX permanentemente devido à toxicidade hepática. Não houve consenso sobre o risco de fibrose hepática: enquanto uma metanálise mostrou incidência de fibrose de 2,7% após quatro anos de MTX, dois outros estudos utilizando biópsias hepáticas sequenciais não demonstraram evidências de lesão hepática fibrosante. De interesse, vale ressaltar que a dose média de MTX nas publicações analisadas para hepatotoxicidade foi de 10,5 mg semanais, variando de 4,6 a 18 mg semanais, abaixo daquela atualmente empregada no tratamento da artrite reumatoide.⁷

Estudos mais recentes vêm evidenciando que, entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de fibrose hepática em pacientes que utilizam MTX por longo prazo, estão o índice de massa corporal (IMC), diagnóstico de diabetes melito, dislipidemia e ingestão de bebidas alcoólicas, sugerindo que outras doenças hepáticas estariam associadas, como a esteatohepatite não alcoólica e a hepatopatia alcoólica e que o uso do MTX seria mais um fator de agressão hepática ou mesmo que essas seriam a causa das alterações observadas.^{4,7-9}

A fibrose hepática progressiva pode se desenvolver apesar de provas de função hepática e ultrassonografia normais. Os níveis de enzimas hepáticas apresentam baixa correlação com o estágio da fibrose hepática e podem ser normais mesmo naqueles com doença avançada.^{6,10,11}

Devido o risco de hepatotoxicidade com a utilização prolongada de MTX, a monitorização seriada das provas de função hepática é recomendada. Entretanto, elas não refletem, isoladamente, a progressão da fibrose hepática. Outras técnicas, como a biópsia hepática, podem aumentar substancialmente

a acurácia para detecção das lesões hepáticas causadas pelo MTX.¹² A biópsia permanece como padrão-ouro para avaliação da lesão hepática causada pelo MTX, a despeito de ser um método invasivo, com risco de complicações pouco frequentes, mas potencialmente graves, além de variabilidade intra e interobservador e questões relacionadas à representatividade do parênquima hepático.¹³⁻¹⁵

Portanto, há a necessidade de métodos não invasivos, com suficientes acurácia e reprodutibilidade para monitorar a hepatotoxicidade a longo prazo causada pelo MTX. Escores não invasivos para avaliação de fibrose hepática e elastografia transitória vêm sendo utilizados, mais recentemente, para avaliar a presença e estadiar a fibrose hepática em pacientes em uso prolongado de MTX.^{8-10,16,17}

Nesse contexto, outros marcadores não invasivos de fibrose vêm sendo estudados, como o propeptídeo aminoterminal do procólágeno tipo III (PIIINP), cuja utilização já é recomendada como método não invasivo para monitorização da fibrose hepática em pacientes em uso prolongado de MTX.^{6,18,19}

Referências

- Barrera P, Laan RF, van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonar complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:434-9.
- Lindsay K, Fraser AD, Layton A, Goodfield M, Gruss H, Gough A. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:569-72.
- Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991;90:711-6.
- Laharie D, Terreboune E, Vergniol J, Chanteloup E, Chabrun E, Couzigou P, et al. The liver and methotrexate. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:134-42.
- Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI. Methotrexate guidelines 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:344-34.
- Berends MA, Snoek J, deJong EM, et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:805-11.
- Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1100-4.
- Laharie D, Seneschal J, Schaefferbeke T, Doutré MS, Longy-Boursier M, Pellegrin JL, et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol*. 2010; 53:1035-40.
- Mansour-Ghanaei F, Erfani A, Shafaghi A, Joukar F, Hajiabasi A, Zayeni H, et al. Transient Elastography in Methotrexate Administered Patients. *Hepat Mon* 2017;17:e57917.
- Park SH, Choe JY, Kim SK. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Joint Bone Spine* 2010;77:588-92.
- Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1621-8.
- Dawwas MF, Aithal GP. The quest for an evidence-based approach to surveillance for methotrexate-related hepatotoxicity: promise and perils. *Br J Dermatol* 2015;172:1684-5.
- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. AASLD guideline. *Hepatology* 2009;49:1017-44.
- Gailhouse L, Le Grand Y, Odin C, Guyader D, Turlin B, Ezan F, et al. Fibrillar collagen scoring by second harmonic microscopy: a new tool in the assessment of liver fibrosis. *J Hepatol* 2010;52:398-406.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
- Arena U, Stasi C, Mannoni A, Benucci M, Maddali-Bongi S, Cammelli D, et al. Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis. *Dig Liver Dis* 2012;44:149-53.
- Lertnawapan R, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S. Association between cumulative methotrexate dose, non-invasive scoring system and hepatic fibrosis detected by Fibroscan in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Int J Rheum Dis* 2019;22:214-21.
- Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001;143:100-3.
- Chalmers RJG, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005;152:444-50.

Caso clínico

Um caso de linfocitose hemofagocítica: atividade lúpica ou infecciosa?

Reginaldo Botelho Professor da disciplina de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM)

Gabriella Krüger Stefenoni Professora da disciplina de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM)

Camila Ribeiro Milagres Residente em Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM)

Caroline Pires Alves Residente em Hematologia Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM)

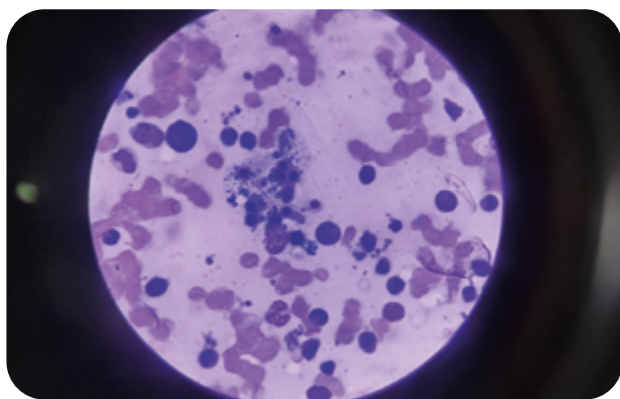
Eduardo Cunha Pugliesi Acadêmico do 7.º período de medicina do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM)

A linfocitose hemofagocítica é dividida em primária quando relacionada a fatores genéticos e secundária se desencadeada por infecção, malignidade, transplante, trauma, vacinação, cirurgia, gravidez e distúrbios autoimunes. Nos casos em que está associada aos processos autoimunes passa a ser denominada síndrome de ativação macrófaga (SAM). Trata-se de síndrome rara, potencialmente fatal que se desenrola em qualquer faixa etária. Ocorre por excessiva ativação de macrófagos e histiócitos com hemofagocitose na medula óssea e sistema reticuloendotelial. A produção maciça de citocinas suscita inflamação excessiva, dano tecidual, ativação imunológica anormal e falência de múltiplos órgãos.^{1,2}

Caso clínico

Paciente do sexo feminino, 38 anos de idade, diagnóstico de lúpus desde os 21 anos exprimindo os seguintes critérios da internação: fator antinúcleo (FAN)

1:640 padrão nuclear pontilhado grosso, lúpus cutâneo agudo, delírium, pericardite, consumo de complemento, anemia hemolítica, anti-cardiolipina imunoglobulina G (IgG) positiva e anti-DNA positivo. Em razão de infecção por *coronavirus disease 2019 (covid-19)* ocorreu reativação do lúpus com consequente demanda de hospitalização e, na época, foram identificadas lesões herpéticas na região genital e disfunção plaquetária que fomentou a ocorrência de acidente vascular encefálico do tipo hemorrágico frontoparietal à esquerda. Aventada, precocemente, possibilidade de SAM sendo então solicitados os exames laboratoriais e biópsia de medula óssea. A história clínica associada aos exames foi suficiente para a confirmação apesar de não ter sido detectada a presença de hemofagocitose na biópsia medular. O tratamento foi realizado com metilprednisolona 1 g/dia por três dias, imunoglobulina humana 400 mg/kg de peso corporal/dia, por cinco dias consecutivos e rituximabe 1 g sendo a dose repetida em 15 dias e após seis meses havendo excelente resposta.



Biópsia de medula sem evidência de hemofagocitose.

Exame	15/06	19/06	19/07	VR
Ferritina	> 40.000	4.194	742	10-204 ng/mL
Triglicédeos	356	629	-	< 150 mg/dL
DHL	1.412	850	-	125-220 U/L
TGO	612	138	19	32 U/L
TGP	122	88	17	33 U/L
C3	23	-	112	90-170 mg/dL
C4	4	-	16	12-36 mg/dL
Anti-DNA	1:40	-	1:40	-

DHL, desidrogenase láctica; TGO, transaminase glutâmico-oxalacética; TGP, transaminase glutâmico-pirúvica; VR, valor de referência.

Discussão

A hipótese de SAM deve ser considerada em pacientes com história clínica e laboratorial compatíveis associadas à resposta 400 mg/kg de peso corporal/dia, por cinco dias consecutivos inflamatória desproporcional e má evolução diante dos tratamentos.

Dentre os critérios podem ser citados:

Clínicos	Laboratoriais
Febre recorrente $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Citopenias (ao menos duas linhagens)
Linfadenopatia	Alteração de enzimas hepáticas
Hepatoesplenomegalia	Coagulopatia de consumo
Envolvimento neurológico (\downarrow nível de consciência, convulsões, alterações de nervos cranianos e ataxia)	Elevação da desidrogenase láctica
-	Hiperlactatemia
-	Hipertrigliceridemia > 265 mg/dL
-	Hiperferritinemia > 500 ng/mL
-	Hipocomplementemia
-	Hipofibrinogenemia < 150 mg/dL
-	Anti-DNA positivo
-	Hemofagocitose

Referências

- McClain KL, Eckstein O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: abr. 2022.
- Rosée PL, Horne AN, Hines M, Greenwood TB, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood 2019;133(23):2465-77.
- Kim YR, Kim DY. Current status of the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood Res. 2021;56(S1):S17-S25.
- McClain KL. Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: abr. 2022.

A identificação da hiperferritinemia, hipertrigliceridemia ou de hemofagocitose podem auxiliar na diferenciação da SAM de atividade do lúpus eritematoso sistêmico (LES), no entanto, a presença dessas alterações não é essencial para que seja estabelecido o diagnóstico.³

Outro auxiliar é o *score for reactive hemophagocytic syndrome (H-score)* que por meio de variações em parâmetros clínicos permite identificar a probabilidade de tratar-se de SAM. Dentre os itens contemplados pode ser citado: ocorrência de imunossupressão antecedente, alteração de temperatura, organomegalia, número de citopenias, valor de ferritina, triglicédeos, fibrinogênio e aspartato aminotransferase.

O tratamento da condição desencadeante pode ser suficiente para a resolução da SAM, no entanto, casos mais graves vão requerer tratamento específico. Comumente é iniciada pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia por três a cinco dias e, se necessário, agentes de segunda linha como a ciclofosfamida 1 g/mês, ciclosporina 2-7 mg/kg/dia ou anakinra 2 a 6 mg/kg/dia até 10 mg/kg/dia por via subcutânea em doses divididas. Os mais graves podem demandar etoposídeo 50-100 mg/m²/sem., rituximabe 1 g no dia 1 e dia 15 e, posteriormente, a cada seis meses, imunoglobulina intravenosa (IV) 1,6 g/kg em doses fracionadas ao longo de 2-3 dias ou plasmaférese, se disponível.⁴

Por vezes, a maior barreira para o tratamento e resultado bem-sucedido é o atraso no diagnóstico que é dificultado em razão da raridade, complexidade clínica, falta de especificidade de critérios clínicos e laboratoriais, e semelhança com atividade de doença, infecção ou sepse. Nos casos em que uma infecção grave é confundida com a SAM a administração do tratamento pode ocasionar desfecho desfavorável. É essencial que os profissionais de saúde tenham conhecimento, alto grau de suspeição e saibam os possíveis diagnósticos diferenciais, pois a celeridade na instituição do tratamento é grande modificador da morbidade e mortalidade desses pacientes.^{1,3,4}

A paciente do caso apresentado, além da autoimunidade, exibiu infecção viral sendo as duas situações secundárias para o desenvolvimento de SAM. Fica o questionamento sobre qual das condições foi responsável pelo desenvolvimento de SAM. Não houve resposta satisfatória com a instituição de tratamento para o LES e infecção herpética sendo preciso entrar com medicação voltada para a SAM quando então evoluiu com resposta clínica satisfatória.

Caso clínico

Osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos: descrição de caso clínico



Ana Carolina de Paiva Sousa

Médica Residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital Lifecenter

Aurivan Essado Dantas

Titulado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia; Reumatologista no Hospital Felício Rocho; Coordenador da Residência de Clínica Médica do Hospital Lifecenter

Caso clínico

Paciente do sexo feminino, 47 anos de idade, com diagnóstico em 2018 de câncer de mama com metástase óssea submetida a mastectomia total e quimioterapia. Durante o tratamento, recebeu ácido zoledrônico mensal por 36 meses, sendo suspenso em dezembro de 2021. Em fevereiro de 2022, após procedimento odontológico motivado por hiper mobilidade dentária, evolui com osteonecrose da mandíbula complicada com osteomielite e necessidade de múltiplas extrações dentárias, conforme a figura 1. Realizada duas abordagens conservadoras com desbridamento e biópsias sem evidências de acometimento neoplásico. Cultura de fragmento mostrou inicialmente crescimento de *Enterococcus faecalis* sensível a múltiplos antimicrobianos. Recebeu tratamento prolongado com clindamicina, ampicilina e amoxicilina com clavulanato com remissão dos sinais flogísticos locais e bom controle algico inicial.

Cerca de cinco meses após o primeiro episódio, recorreu com novo quadro de edema mandibular, associado a limitação funcional e dor. Avaliada pela cirurgia bucomaxilofacial e submetida a tratamento antimicrobiano parenteral empírico e drenagem de abscesso em região submandibular direita. Após sete dias e mantendo estabilidade clínica, paciente foi submetida a ressecção do segmento mandibular acometido e implante de prótese. O exame histopatológico não mostrou sinais de acometimento metastático mandibular e as culturas coletadas não mostraram crescimento bacteriano.



Figura 1. Reconstrução tridimensional da tomografia computadorizada mostrando lesão lítica no corpo da mandíbula à direita com destruição dos processos alveolares e ausência dos dentes pré-molares, primeiro e segundo molares ipsilaterais.

Discussão

A osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (OMRM) pode ser definida como a presença de exposição óssea na região maxilofacial que não cicatriza dentro de oito semanas, ocorre em um paciente que recebeu agente antirreabsortivo ou agente antiangiogênico e não tem histórico de tratamento com radioterapia na cabeça e pescoço.¹ Duas vezes mais frequente na região mandibular, a OMRM também pode ocorrer na maxila superior e sua fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida, envolvendo a supressão excessiva da remodelação óssea, a inibição do suprimento sanguíneo, a presença de microtraumas e de infecções.²

Os bisfosfonatos (BFs) e o denosumabe (Dmab) são antirreabsortivos utilizados no tratamento da osteoporose e de neoplasias com acometimento ósseo. Indivíduos em tratamento de osteoporose com essas medicações têm incidência muito baixa de OMRM, variando de 0,001% a 0,15% por ano. No entanto, em pacientes com neoplasias, a dose acumulada por ano é consideravelmente mais alta e a incidência da OMRM variou de 1% a 15% por ano. Esse evento foi mais frequente com os BFs endovenosos em comparação com os orais, especialmente nos regimes de doses intensivas (mensais) praticados no tratamento de neoplasias.² Ainda, uma metanálise mostrou que o uso de Dmab, especialmente em doses mensais de 120 mg, acarreta um risco semelhante ou ligeiramente superior se comparado aos BFs.³

Outros fatores de risco envolvidos com a osteonecrose de mandíbula incluem a manipulação e especialmente extração dentária, doença periodontal, uso de próteses mal ajustadas, diabetes melito não controlado, anemia, quimioterapia, terapia com corticosteroides ou ciclofosfamida, uso crônico de inibidores da bomba de prótons, tabagismo e idade avançada.^{1,2}

A apresentação clínica envolve a exposição óssea intraoral que pode inclusive permanecer assintomática por semanas ou meses. Dor mandibular prolongada, mobilidade dentária, aumento ósseo, edema gengival, eritema e ulceração em pacientes de risco

devem levantar a suspeita do diagnóstico de OMRM. Uma fístula intraoral ou extraoral pode desenvolver-se quando o osso necrótico apresenta infecção secundária, em um cenário semelhante à osteomielite.²

Alterações inespecíficas podem ser visualizadas na radiografia panorâmica, mas a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) são mais sensíveis e úteis para o diagnóstico e o planejamento do tratamento cirúrgico. Os achados na TC podem incluir áreas de esclerose focal, osteólise, erosão cortical, aumento da formação óssea periosteal e sequestro. A RM é superior na avaliação das alterações iniciais da OMAM, bem como na avaliação dos tecidos moles ao redor da área osteonecrotica. A cintilografia óssea com aumento da captação do radiofármaco pode ser útil para detectar a doença precoce.^{2,4}

O manejo terapêutico da OMRM envolve o controle de fatores de risco modificáveis e a avaliação odontológica periódica em pacientes de risco ou com diagnóstico estabelecido. Além disso, o uso de enxaguante bucal, o tratamento com antimicrobianos e o desbridamento cirúrgico são frequentemente necessários. A extração de dentes sintomáticos dentro do osso necrótico exposto deve ser considerada, pois é improvável que a extração agrave o processo necrótico já estabelecido. Casos refratários podem necessitar de outras intervenções cirúrgicas como o uso de retalho da mucosa e a ressecção em bloco de osso necrótico.^{1,2}

Por fim, para pacientes em tratamento oncológico com antirreabsortivos, a cirurgia dentoalveolar eletiva é contraindicada e não há evidências suficientes para apoiar ou refutar a descontinuação dessas medicações diante do diagnóstico de OMRM.¹ No cenário de tratamento da osteoporose, não há evidências de que a interrupção temporária dos antirreabsortivos reduza o risco de OMRM. É importante ressaltar que os pacientes em uso dessas medicações com proposta de tratamento odontológico devem ser submetidos a técnica minimamente invasiva, com fechamento primário da cavidade quando possível e receber antibioticoterapia eficaz.^{2,5}

Referências

1. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2270-90.
2. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3-23.
3. Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(2):403-10.
4. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 Suppl):75-84.
5. Madeira M, Rocha AC, Moreira CA, et al. Prevention and treatment of oral adverse effects of antiresorptive medications for osteoporosis - A position paper of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Stomatology and Oral Pathology (Sobep), and Brazilian Association for Bone Evaluation and Osteometabolism (Abrasso) [published online ahead of print, 2020 Oct 21]. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;2359-399700000301.

A varfarina: uma velha aliada do reumatologista

Guilherme Guimarães Moreira Balbi

Doutorando da Disciplina de Reumatologia da Universidade de São Paulo (USP)

Gustavo Guimarães Moreira Balbi

Professor de Reumatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); Doutorando da Disciplina de Reumatologia da Universidade de São Paulo (USP); Membro da Comissão de Síndrome Antifosfolípide da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e do APS ACTION (Registro Internacional da Síndrome Antifosfolípide Prêmio Young Scholar 2019)



No início do século XX, mais precisamente na década de 1920, foi observado um aumento do número de mortes em gados e ovelhas nas pradarias da América do Norte por uma doença hemorrágica sem causa óbvia naqueles animais que pastavam feno de trevo doce (*Melilotus alba* e *Melilotus officinalis*). Essa doença ocorria predominantemente quando o clima estava úmido, e o feno encontrava-se infectado por um certo tipo de mofo. Somente em 1940, foi estabelecido que uma substância natural chamada cumarina era oxidada no feno mofado para produzir o que posteriormente ficou conhecido como dicumarol.

Diante das propriedades anticoagulantes dessa substância, foi aventada a possibilidade de uso como rodenticida. Porém, o dicumarol apresentava ação muito lenta para ter uma aplicação prática. Com isso, foram listadas 150 variações de cumarinas, sendo que identificaram uma particularmente potente, que recebeu o nome de varfarina em homenagem à agência financiadora, sendo comercializada posteriormente como raticida.

Após tentativa de suicídio de um recruta do exército dos Estados Unidos da América com múltiplas doses de varfarina, revertida com administração de vitamina K no hospital, foi considerado o uso dessa substância como anticoagulante terapêutico, visto que apresentava alta biodisponibilidade, grande solubilidade em água, elevada potência e um antídoto conhecido. Sua aprovação para uso em humanos aconteceu em 1954.

Desde então, essa medicação vem sendo amplamente utilizada no tratamento e prevenção de tromboembolismo venoso e arterial, como em pacientes com fibrilação atrial, válvula cardíaca mecânica, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, entre outros. Na reumatologia, a varfarina tem um papel primordial no tratamento da síndrome antifosfolípide (SAF) trombótica. Enquanto nas mais diversas situações clínicas a varfarina vem

sendo substituída pelos anticoagulantes orais diretos (DOACs), na SAF, o papel desses novos medicamentos ainda é restrito, e o padrão-ouro continua sendo a varfarina.

A varfarina, assim como outros antagonistas da vitamina K, bloqueia a função da epóxi-redutase no fígado, levando à depleção da forma reduzida da vitamina K, que funciona como um cofator para a gama-carboxilação do ácido glutâmico, necessária para a formação dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X. Como essa reação ocorre no momento da síntese de proteínas, o efeito anticoagulante só tem início após todos os fatores de coagulação funcionais previamente sintetizados serem eliminados da circulação, de forma que o efeito anticoagulante desejado não ocorre por pelo menos três dias após início da droga, mesmo com o prolongamento inicial do tempo de protrombina (TP). Essa alteração inicial do TP relaciona-se principalmente à depleção do fator VII, que tem meia-vida mais curta (4 a 6 horas). Além disso, também há inibição da gama-carboxilação dos fatores anticoagulantes proteínas S e C, que inibem os fatores VIII e V ativados, levando a um efeito pró-coagulante transitório durante o primeiro ou segundo dia de uso. Esse efeito, porém, raramente tem significância clínica, sendo relevante apenas para pacientes com deficiência congênita grave de alguma dessas proteínas, o que leva a um risco aumentado de necrose cutânea induzida pela varfarina.

Em sua apresentação comercialmente disponível, a droga é uma mistura racêmica de enantiômeros D (menos potente e mais duradouro) e L (duas a cinco vezes mais potente, porém menos duradouro), que é absorvida pelo trato gastrointestinal e atinge a concentração sérica máxima aproximadamente 90 minutos após a sua administração oral. A circulação ocorre ligada à albumina. Ela se acumula no fígado e é metabolizada pela isoforma hepática do citocromo P450 (CYP2C9). Apenas a fração não ligada à proteína é biologicamente ativa e sua excreção é urinária.

Quando atinge níveis terapêuticos, a varfarina prolonga o TP e a razão normalizada internacional (INR), cujos valores previamente estabelecidos como alvo serão utilizados para guiar a dose total semanal da droga. Antes do início do uso da medicação, é apropriado avaliar hemograma completo, TP/INR, tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), creatinina, função hepática e, nas mulheres em idade fértil, teste de gravidez, devido a sua teratogenicidade. Em pacientes com SAF, o coagulograma inicial pode revelar um aumento artificial do TP e TTPa a depender do ensaio utilizado, pela presença dos anticorpos antifosfolípidos (os ensaios acima utilizam plataformas que contêm fosfolípidos).

A dose inicial de varfarina deve ser individualizada de acordo com fatores que podem levar a anticoagulação excessiva ou aumento do risco de sangramento, como idade avançada, variabilidade no metabolismo e grau de ingestão de alimentos contendo vitamina K. Porém, de forma geral, deve-se iniciar com doses diárias de 5 mg ou menos, a não ser que o paciente saiba, por experiências anteriores, que necessita de doses mais altas, uma vez que estudos mostraram que doses iniciais mais elevadas não resultaram em anticoagulação terapêutica mais rápida ou melhores resultados, com maior propensão a INR supratrapêutico e efeitos adversos.

A dose adequada da varfarina é influenciada por muitas variáveis, com uma lista enorme de alimentos, suplementos e medicações capazes de interagir e levar tanto à inibição quanto a potencialização do efeito anticoagulante. Além disso, comorbidades como doenças hepáticas e polimorfismos genéticos da VKORC1 (gene responsável para redução da vitamina K para sua forma ativa - desse modo, mutações com ganho de função podem prejudicar a ação da varfarina) e do CYP2A9 (gene responsável pela degradação da forma ativa da droga - desse modo, mutações com ganho de função podem facilitar a depuração hepática da droga) têm sido implicados na alteração de sensibilidade à varfarina. Pacientes anticoagulados são muito sensíveis a flutuações na ingestão de vitamina K, e o objetivo é manter um nível moderado e constante de consumo, em vez de eliminar a vitamina K da dieta. Alimentos ricos em vitamina K incluem espinafre, beterraba, couve, mostarda, nabo, couve-de-bruxelas, uma série de óleos vegetais, entre outros.

Em relação às medicações, muitas interagem com a varfarina por uma variedade de mecanismos. A alteração de

Enquanto nas mais diversas situações clínicas a varfarina vem sendo substituída pelos anticoagulantes orais diretos (DOACs), na SAF, o papel desses novos medicamentos ainda é restrito, e o padrão-ouro continua sendo a varfarina

microbiota intestinal ocasionada pelo uso de antibióticos pode levar a síntese intestinal reduzida de vitamina K, enquanto alguns antifúngicos e antibióticos podem inibir o CYP2C9 e medicações que se ligam à albumina podem deslocar a varfarina, levando ao aumento do seu efeito. Algumas drogas estão associadas ao aumento de risco de sangramento independente do TP/INR, como ácido acetilsalicílico (AAS), outros antiagregantes plaquetários e anti-inflamatórios não esteroidais, devido à interação farmacodinâmica existente. Alguns anticonvulsivantes, como a carbamazepina e a fenitoína, e a rifampicina induzem o CYP2C9, reduzindo o efeito da varfarina. Outra medicação muito utilizada na reumatologia que reduz significativamente o efeito anticoagulante é a azatioprina. Dessa forma, o ideal é sempre verificar interação medicamentosa ao iniciar qualquer medicamento para um paciente em uso de varfarina.

Entre as complicações mais relevantes, é observado um aumento do risco de sangramento, reações alérgicas, teratogenicidade e, mais raramente, necrose cutânea (especialmente em pacientes com deficiência de proteína C), embolização de cristais de colesterol e nefropatia.

Em pacientes com SAF trombótica, a abordagem terapêutica vai depender principalmente do sítio vascular acometido (venoso ou arterial), do perfil de anticorpos e do histórico de recorrência. De maneira geral, pacientes com primeira trombose venosa devem ter o alvo de INR entre 2 e 3. Se houver recorrência em paciente aderente e dentro do alvo terapêutico, pode-se adicionar AAS ou aumentar o alvo para 3 e 4. Já em pacientes com trombose arterial, tanto alvo de INR entre 2 e 3, com ou sem AAS, ou entre 3 e 4 pode ser considerado. O perfil de risco trombótico e a presença de fatores de risco para sangramentos vão determinar a melhor abordagem.

Referências

- Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. Clin Pharmacokinet. 1986;11(6):483-504.
- Deykin D. Warfarin therapy. 1. N Engl J Med. 1970;283(13):691-4.
- Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. Ann Intern Med. 1994;121(9):676-83.
- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005;165(10):1095-106.
- Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. J Thromb Thrombolysis. 2008;25(1):45-51.
- Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(2):352-74.
- Lim GB. Milestone 2: Warfarin: from rat poison to clinical use. Nat Rev Cardiol. 2017 Dec 14.
- Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Intern Med. 2014;174:1330.
- Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. Ann Intern Med. 1997;126:133.
- Khan T, Wynne H, Wood P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. Br J Haematol. 2004;124:348.
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019;78(10):1296-304.



Sociedade Mineira de
Reumatologia

reumatominas.com.br