

REUMATO

FISIOTERAPIA
AQUÁTICA

VASCULITES ANCA
ASSOCIADAS

CONTRACEPÇÃO

CRITÉRIOS LES:
ANÁLISE CRÍTICA

ERA DA
HIPERCONNECTIVIDADE

#28



SOCIEDADE DE
REUMATOLOGIA
DE BRASÍLIA

csdesign
www.csdesigngrafico.com.br

PALAVRA DA EDITORA

ÍNDICE



**ANNA BEATRIZ
ASSAD MAIA**

Editora da Revista Capital
Reumato 2023/2024

	02 Palavra da Editora	O século XXI nos desafia e deslumbra. Como a esfinge, coloca-nos diariamente frente ao mesmo dilema. Se não o decifrarmos, sucumbiremos.
	03 Mensagem do Presidente	O habitante do século XXI está mais distante de quem viveu na década de 50 do que este estava de quem nasceu na Idade Média. Esse é o paralelo para nossa trajetória, em curto espaço-tempo, o que nos dá também a dimensão da vertigem.
	04 Aconteceu	As adaptações que nossos neurônios necessitam fazer, diariamente, para absorver essas mudanças, provavelmente, não tem paralelo na história do ser humano.
CAPA FLOR BRANCA TÉCNICA FOTOGRAFIA DA AUTORA EM TÉCNICA GRÁFICA VETORIAL. ARTISTA ANNA VALERIA MAIA	07 A vez e a voz do especialista	Pense numa simples viagem aérea. Quantos saberes tecnológicos são necessários para que vc, de forma totalmente independente, adquira hoje uma passagem, faça seu check in, dirija-se ao portão de embarque, atenda aos procedimentos de segurança, viaje e chegue ao seu destino. E, a depender do destino, mais saberes serão necessários.
	13 Atualização Terapêutica	Sim, você entendeu, é isso mesmo, o custo de não absorver as mudanças é perder competências que você nunca sonhou que um dia precisaria ter. Mas a preservação da independência depende da capacidade de adaptação às mudanças.
	23 Reumato na prática	O aumento da conectividade pervadiu as relações sociais e mudou completamente as expectativas e o comportamento das pessoas. Tudo aconteceu numa velocidade jamais vista. As relações profissionais também se transformaram e continuarão a se modificar. A relação do médico com o paciente é moldada por novas vias e formas de comunicação. As pessoas são hoje outras, as expectativas, necessidades e desejos também.
	29 Ponto de vista	A Capital Reumato, pela voz da Dra. Lícia Mota, traz o tema à discussão. A revista quer estar à altura do século XXI e você é nosso convidado.
	44 Café & Leitura	Boa Leitura!

DIRETORIA - GESTÃO 2023/2024

DIRETORIA

Presidente: Luciano Junqueira Guimarães
Vice-presidente: Luciana Feitosa Muniz
1º secretário: Anna Beatriz Assad Maia
2º secretário: Ana Paula Monteiro Gomides
1º tesoureira: Gabriela Profirio Jardim
2º tesoureira: Ana Carolina Hidaka
Diretora científica: Lícia Maria Mota
Diretora Revista Capital Reumato:
 Anna Beatriz Assad Maia

COMISSÕES ESPECIAIS

Comissão de eventos:
 Jamille Nascimento Carneiro
 Ana Cristina Vanderley OLiveira
Comissão de mídias e divulgação:
 Paula Cristina Montana
**Comissão de Integração entre os
 Serviços Públicos de Reumatologia do
 DF e a Secretaria Estadual de Saúde:**
 Regina Alice Fontes Von Kirckenheim

COMISSÃO CIENTÍFICA:

Reumatologia Pediátrica:
 Aline Garcia Islabão
Artrite Reumatoide: Luciana Feitosa Muniz
Esclerose Sistêmica: Sandra Maximiano de O. Delgado
Espondiloartrites: Cleandro Pires Albuquerque
Fibromialgia: Ana Paula Gomides
Imagem em Reumatologia: Robson G. Cardoso
Miopatias inflamatórias: Álida Alves dos Santos
Osteoartrite: Luis Piva Junior
Osteoporose: Jamille Nascimento Carneiro
**Lúpus Eritematoso Sistêmico e Síndrome do Anticorpo
 antifosfolipede:** Carlos Eduardo de Carvalho Lins
Vasculites: César Kozak Simaan

MENSAGEM DO PRESIDENTE

Caros colegas reumatologistas,

Prosseguimos nossa gestão com grandes desafios.

Realizamos nossas reuniões científicas, (reumato)², com dois temas enriquecedores, o primeiro, gestação e doenças reumáticas: um novo olhar, de forma presencial e o segundo, doença psoriásica e suas 6 manifestações: atualização das recomendações do grupo GRAPPA, de forma online, tivemos participação considerável dos sócios e outros ouvintes em ambos os eventos.

Agradecemos imensamente a Novartis e o Instituto CV Reumatologia pelo apoio científico aos eventos, assim como os palestrantes e a todos presentes.

Participamos de forma muito atuante na 1ª Jornada Centro Oeste de Reumatologia, na cidade de Cuiabá, com diversos palestrantes da nossa Sociedade.

Mesmo com todas as dificuldades, conseguimos realizar o ATUAR 2023 de maneira inovadora, com abordagem de temas jamais discutidos em outros congressos e jornadas.

Ressaltando que o trabalho em grupo será o lema de nossa administração, assim como estaremos, sempre, ouvindo e respeitando a opinião de cada associado da SRB.

Um grande abraço todos.

Dr. Luciano Junqueira Guimarães



**DR. LUCIANO
JUNQUEIRA
GUIMARÃES**

Presidente da Sociedade
de Reumatologia de
Brasília 2023/2024

Baixe todas as edições da Revista
Capital Reumato no site:
www.reumatodf.com.br

Contato SRB:
reumatobrasilia@gmail.com
(61) 3245-1671 | (61) 99668 0935

Editoração e Design Gráfico:
CS DESIGN
Contato: Cristiane (61) 98131 7287
www.csdesigngrafico.com.br
cristiane@csdesigngrafico.com.br

EXPEDIENTE:

Reumatologistas revisoras: Ana Paula Gomides, Licia Maria Mota, Ravena Fontenele Belchior Cabral, Gabriela Profirio Jardim Santos, Jamille Nascimento Carneiro e Luciana Feitosa Muniz

Envie seu texto para ser publicado na revista: reumatobrasilia@gmail.com

Material de distribuição exclusiva para área médica. A revista Capital Reumato não se responsabiliza por serviços, produtos e imagens publicadas pelos anunciantes. As matérias assinadas são de inteira responsabilidade de seus autores e não expressam, necessariamente, a opinião da Revista Capital Reumato.

A responsabilidade de conteúdo médico científico do material recebido para publicação, bem como por eventuais conceitos emitidos ou conflitos de interesses, é exclusiva dos autores.

ACONTECEU

REUNIÃO PRESENCIAL DA SRB (REUMATO)²

Dia 13/05/2023, tema gestação e doenças reumáticas: um novo olhar, de forma presencial, tivemos participação de aproximadamente 40 pessoas.



REUNIÃO ONLINE DA SRB (REUMATO)²

Dia 15/06/2023, tema doença psoriásica e suas 6 manifestações: atualização das recomendações do grupo GRAPPA, tivemos participação considerável dos sócios e outros ouvintes.

WEBINAR SRB

DOENÇA PSORIÁSICA E SUAS 06 MANIFESTAÇÕES E ATUALIZAÇÕES DO GRAPPA

15/06 às 19h30

Plataforma ZOOM



Dr. Cristiano Campanholo



Patrocínio



Informações: **Dr. Luciano Junqueira Guimarães**
Presidente SRB | Gestão 23/24



1ª JORNADA CENTRO OESTE DE REUMATOLOGIA

De 18 a 20 de maio de 2023, na cidade de Cuiabá, com participação de diversos palestrantes da nossa Sociedade.

AGRADECIMENTOS:

- Agradecemos a **ABBVIE** pelo apoio científico que tornou possível a reunião online do dia 13/4/2023, tema artrite reumatoide de difícil manejo.
- Agradecemos imensamente o **Instituto CV Reumatologia** pelo apoio científico da (reumato)², dia 13/05/2023, tema gestação e doenças reumáticas: um novo olhar.
- Agradecemos imensamente a **Novartis** pelo apoio científico da (reumato)², dia 15/06/2023, tema doença psoriásica e suas 6 manifestações: atualização das recomendações do grupo GRAPPA.



- Feira da Saúde do DF (AMBr): dia 15/9 sexta manhã e tarde
- Campanha de conscientização das doenças reumáticas (SBR): 17/9 domingo manhã
 - 3ª Reunião (reumato)² online: 26/10 quinta noite
 - 3ª Reunião (reumato)² presencial: 25/11 sábado manhã
 - 4ª Reunião (reumato)² online: 07/12 quinta noite



A VEZ E A VOZ DO ESPECIALISTA

**ADRIANO DRUMMOND**

Fisioterapeuta, Doutor em Ciências em Tecnologias em Saúde, Professor do Centro Universitário Unieuro-DF.

**FERNANDO CALIXTO**

Fisioterapeuta, Especialista em Fisioterapia Aquática, Professor de Watsu níveis 1 e 2, Vice-presidente da Associação Brasileira de Fisioterapia Aquática.

FISIOTERAPIA AQUÁTICA: PARTICULARIDADES EM REUMATOLOGIA

A utilização da água no contexto terapêutico é milenar e não tem previsão de fim. Pelo contrário, cada vez mais a ciência nos esclarece sobre os seus benefícios para o ser humano. No campo da reumatologia, os efeitos fisiológicos que os princípios físicos da água podem promover vêm sendo descritos por diversos autores, em instituições espalhadas pelo ocidente e oriente do planeta. De fato, ainda há muito a ser desvendado diante do desafio do esclarecimento e conhecimento aprofundado das doenças reumáticas e suas repercussões físicas e funcionais. Contudo, algumas condições reumáticas mais prevalentes e o tratamento no ambiente aquático estão bem definidos na literatura.



Os fisioterapeutas que utilizam o ambiente aquático como meio de tratamento, precisam compreender as propriedades físicas do líquido para aplicar às alterações funcionais que os pacientes portadores de doenças reumáticas apresentam. Nesse quesito, vários profissionais no Brasil estão se especializando para promover a melhora da qualidade de vida de pacientes com osteoartrite, artrite reumatoide, fibromialgia, espondilite anquilosante, dentre outras. Há, inclusive, a Associação Brasileira de Fisioterapia Aquática (ABFA) que analisa, debate e propõe soluções tanto para a formação desses profissionais, quanto para o auxílio dos pacientes. Além disso, por meio de um processo avaliativo, a ABFA certifica os profissionais aptos a receberem o título de especialistas em Fisioterapia Aquática, sendo a Fisioterapia Aquática uma especialidade profissional reconhecida pelo Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO) desde 03 de setembro de 2014.

Todo esse contexto apresenta a evolução que a Fisioterapia Aquática vem galgando ao longo dos anos para garantir que os maiores beneficiados sejam os pacientes. A preocupação com a informação de qualidade, científica, tem tido respaldo com publicações nos principais periódicos científicos nacionais e internacionais. Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos transversais podem ser encontrados para demonstrar resultados interessantes acerca do tratamento aquático em situações específicas, como a intervenção aquática em pacientes com osteoartrite de joelhos ou quadris, ou em pacientes com síndrome de



fibromialgia^{1,2}. E quanto aos casos dos pacientes que já sofreram um processo avançado de artrose do joelho e necessitam da artroplastia total? Também há evidência sobre o tema, informando-nos dos efeitos do tratamento aquático. Portanto, a tendência para o século XXI é a confirmação da água como meio de recuperação ou manutenção da funcionalidade dos pacientes com doenças reumatológicas, seja em fase aguda ou crônica, ou mesmo em condições de recuperação pós-cirúrgica.

Muito difundida e conhecida com o nome “hidroterapia”, atualmente a Fisioterapia Aquática, caracteriza-se pelo uso do equipamento aquático (piscina) pelo profissional Fisioterapeuta, que tem como dever estabelecer previamente, através de uma avaliação fisioterapêutica, o diagnóstico físico e funcional, o plano de tratamento baseado acerca das evidências e a seleção de recursos a serem utilizados durante todo o período de tratamento. É composta de exercícios para o fortalecimento ou o treino de resistência muscular, a melhora da mobilidade e flexibilidade, o aumento do condicionamento cardiorrespiratório, o equilíbrio corporal, a propriocepção, como para o relaxamento corporal e controle da dor. Métodos conhecidos como terapias aquáticas alternativas são bastante difundidos pela Europa e as

Américas, como o Conceito Halliwick, o Método dos Anéis de Bad Ragaz e o Watsu. Eles complementam o arsenal terapêutico e, para alguns desfechos, também apresentam comprovação científica de seus benefícios^{3,4,5}.

O conceito Halliwick nos fornece um trabalho direcionado para o controle do corpo em imersão, a adaptação respiratória no ambiente aquático e a introdução ao nado. Na prática clínica mostra-se um rico recurso para aqueles pacientes com alterações de equilíbrio estático e dinâmico. Já o Método dos Anéis de Bad Ragaz nos fornece recursos técnicos que repercutem no ganho de força, resistência e estabilização muscular muito importante para a manutenção da qualidade de vida em pacientes reumatológicos. Com o foco no relaxamento, o Watsu (Water Shiatsu) é um trabalho corporal passivo realizado em água aquecida que nos permite o ganho de mobilidade, regulação do tônus muscular e controle dos quadros algícos comuns em nossos

pacientes. Além disso, temos os Exercícios Aquáticos Terapêuticos que vem complementar o tratamento permitindo que o paciente possa realizar e ser submetido a atividades passivas, ativas-assistidas e resistidas, respeitando cada fase do tratamento estabelecido. Todos estes recursos levam em consideração os princípios físicos e termodinâmicos da água.

Os princípios físicos da água mais estudados pelos fisioterapeutas são: a pressão hidrostática, a densidade relativa, o empuxo, a turbulência, a refração da luz, a viscosidade, a fricção e a temperatura. A necessidade desse conhecimento específico da Física se dá pela influência que esses princípios geram nas respostas fisiológicas humanas quando um corpo está parcial ou totalmente submerso. Efeitos sobre o sistema hormonal e o sistema nervoso autônomo são bem descritos, como interferência na produção do Hormônio Anti-Diurético, Aldosterona e Norepinefrina, por exemplo, bem como a alteração

da frequência cardíaca, da pressão arterial e da sudorese. Por consequência da adaptação ao meio aquático, ainda há o aumento do retorno venoso e centralização do volume sanguíneo e da diurese. Dependendo da temperatura da água, ainda é possível observar a redução do nível de cortisol⁶. O grande mote do fisioterapeuta está em reconhecer estas diversas alterações fisiológicas ligadas à imersão e transformá-las em efeitos terapêuticos que atendam os objetivos do tratamento almejado.

As vantagens do ambiente aquático são descritas no estudo de Teng et al. (2018), em que objetivou-se comparar os resultados da hidroterapia com os do tratamento em solo para pacientes com artroplastia total de quadril, artroplastia total de joelho, artrite reumatoide, lombalgia e osteoartrite, que apresentavam alterações musculoesqueléticas. Em todas as condições e doenças citadas, a água foi superior, quanto à qualidade de vida dos participantes, em comparação ao solo⁷. Exceto nos casos de Osteoartrite, em que não houve diferença.

Em pacientes com Artrite Reumatoide Juvenil com idade entre 4 e 13 anos, o tratamento aquático pode proporcionar melhora da amplitude de movimento articular do quadril e aumento da força muscular, conforme o estudo de Bueno et al. (2007)⁸. É importante destacar que para essa população é fundamental considerar elementos lúdicos para o trabalho de reabilitação e a piscina tem grandes vantagens, nesse aspecto.

Nos casos em que há alterações articulares avançadas, sem viabilidade de recuperação tecidual, com algum grau de deformidade instalada, as tarefas diárias podem ser extremamente sacrificantes e limitadoras diante do quadro algico associado. O desarranjo biomecânico pode ser abrandado se os movimentos forem realizados na água. Seja por meio de um treino de marcha ou por movimentos livres orientados e coordenados, com objetivos específicos que favorecem a redução do quadro algico, a melhora da mobilidade e da lubrificação articular e, por consequência, a qualidade de vida.





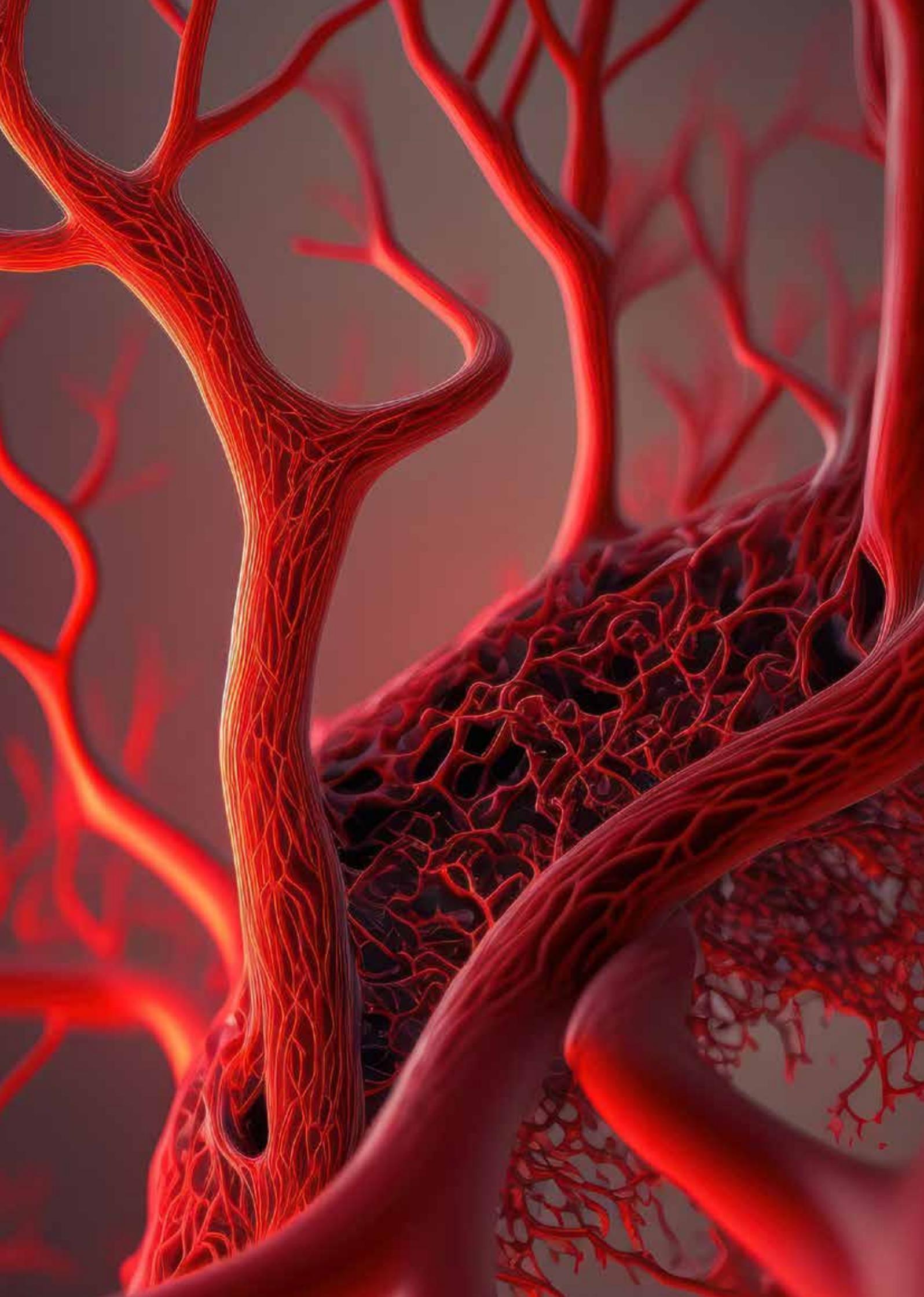
Uma das frases mais comuns de ouvirmos quanto à piscina terapêutica é: “o fato de reduzir a descarga de peso é uma grande vantagem em algumas situações!” De fato, esse é um fator preponderante para o encaminhamento de pacientes que apresentam a necessidade de melhorar a mobilidade, a força muscular e o equilíbrio, por exemplo, com menor grau de estresse intra-articular. Contudo, é preciso levar em consideração se a piscina foi construída com o devido planejamento de adaptações para o serviço ou não. Como diferentes níveis de profundidade, nesse caso específico. Algumas piscinas planejadas para outros fins, como natação e hidroginástica, não contemplam as reais necessidades de uma piscina terapêutica. Nesses casos, o serviço é adaptado e pode ficar aquém do esperado, no que tange às possibilidades de melhores resultados que os pacientes poderiam ter.

Portanto, a Fisioterapia Aquática requer formação adequada, estrutura planejada com normas técnicas, um trabalho pautado na ciência, na experiência dos profissionais e nas necessidades dos pacientes. Mas acima de tudo, em virtude da individualidade de quem precisa do serviço, o tratamento humanizado é um elemento fundamental.

Apesar de haver protocolos de tratamento para diversas situações, o bom senso precisa prevalecer para alcançarmos bons resultados. Nesse sentido, faz-se mister considerarmos as fragilidades e/ou potencialidades físicas e funcionais para que, com cautela, possamos evoluir com os exercícios específicos na busca da manutenção das habilidades de vida diária e, quando possível, evitarmos as cirurgias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forestier R, Forestier FBE, Francon A. Spa therapy and knee osteoarthritis: A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2016;59:216-226.
2. Silva KMOM, Tucano SJP, Kümpel C, et al. Efeito da hidrocinoterapia sobre a qualidade de vida, funcionalidade e qualidade do sono em pacientes com fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(6):846-857.
3. Weber-Nowakowska K, Zyzniewska-Banaszk E, Gebaska M. Nowe metody fizjoterapii. Koncepcja Halliwick jako forma usprawniania w środowisku wodnym [New methods in physiotherapy. The Halliwick concept as a form of rehabilitation in water]. *Ann Acad Med Stetin*. 2011;57(2):43-5. Polish. PMID: 23002668.
4. So BCL, Ng JK, Au KCK. A 4-week community aquatic physiotherapy program with Ai Chi or Bad Ragaz Ring Method improves disability and trunk muscle endurance in adults with chronic low back pain: A pilot study. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2019;32(5):755-767. doi: 10.3233/BMR-171059. PMID: 30689551.
5. Schitter AM, Fleckenstein J, Frei P, Taeymans J, Kurpiers N, Radlinger L. Applications, indications, and effects of passive hydrotherapy WATSU (WaterShiatsu)-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Mar 13;15(3):e0229705. doi: 10.1371/journal.pone.0229705. PMID: 32168328; PMCID: PMC7069616.
6. Srámek P, Simecková M, Janský L, et al. Human physiological responses to immersion into water of different temperatures. *Eur J Appl Physiol*. 2000 Mar;81(5):436-42. doi: 10.1007/s004210050065.
7. Teng M, Zhou HJ, Lin L, et al. Cost-effectiveness of hydrotherapy versus land-based therapy in patients with musculoskeletal disorders in Singapore. *Journal of Public Health* 2018;41(2): 391–398.
8. Bueno VC, Lombardi Júnior I, Medeiros WM, et al. Reabilitação em Atrite Idiopática Juvenil. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(3):197-203.



ATUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA**CAMILA PITASI ARGUELHES**

Médica reumatologista do Serviço de Reumatologia do Núcleo de Autoimunidade do Hospital Universitário Pedro Ernesto

**MANUELLA LIMA GOMES OCHTROP**

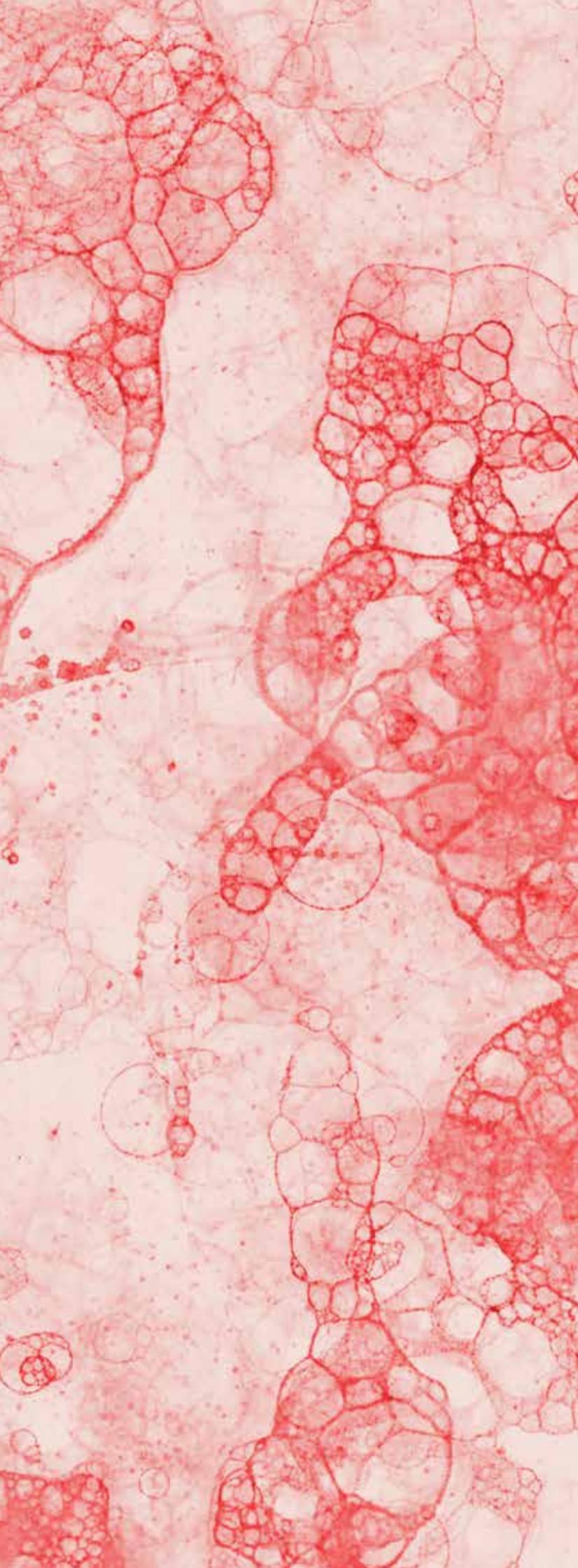
*Reumatologista do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ
Coordenadora do ambulatório de Vasculites - Reumatologia-
UERJ, Membro da Comissão de Vasculites da SBR*

ATUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA EM VASCULITES ANCA ASSOCIADAS

INTRODUÇÃO

As vasculites ANCA (anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos) associadas (VAA) compreendem as doenças: granulomatose com poliangeíte (GPA), poliangeíte microscópica (PAM) e granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPa). Apesar de estudadas em conjunto, são doenças com fenótipos distintos e aspectos fisiopatológicos que diferem entre si.

A GPA tem como característica a vasculite necrosante associada à formação de granulomas. Dentre as manifestações mais graves dessa vasculite de pequenos vasos, estão a hemorragia alveolar e a glomerulonefrite pauci imune, consideradas manifestações ameaçadoras a vida. Além disso, existem as manifestações localizadas com efeito de massa em diversas topografias, nódulos pulmonares, por vezes escavados, acometimento destrutivo dos seios paranasais e estenose subglótica. O padrão de ANCA característico da GPA é o citoplasmático, associado ao anticorpo anti-proteinase³ (anti-PR3).

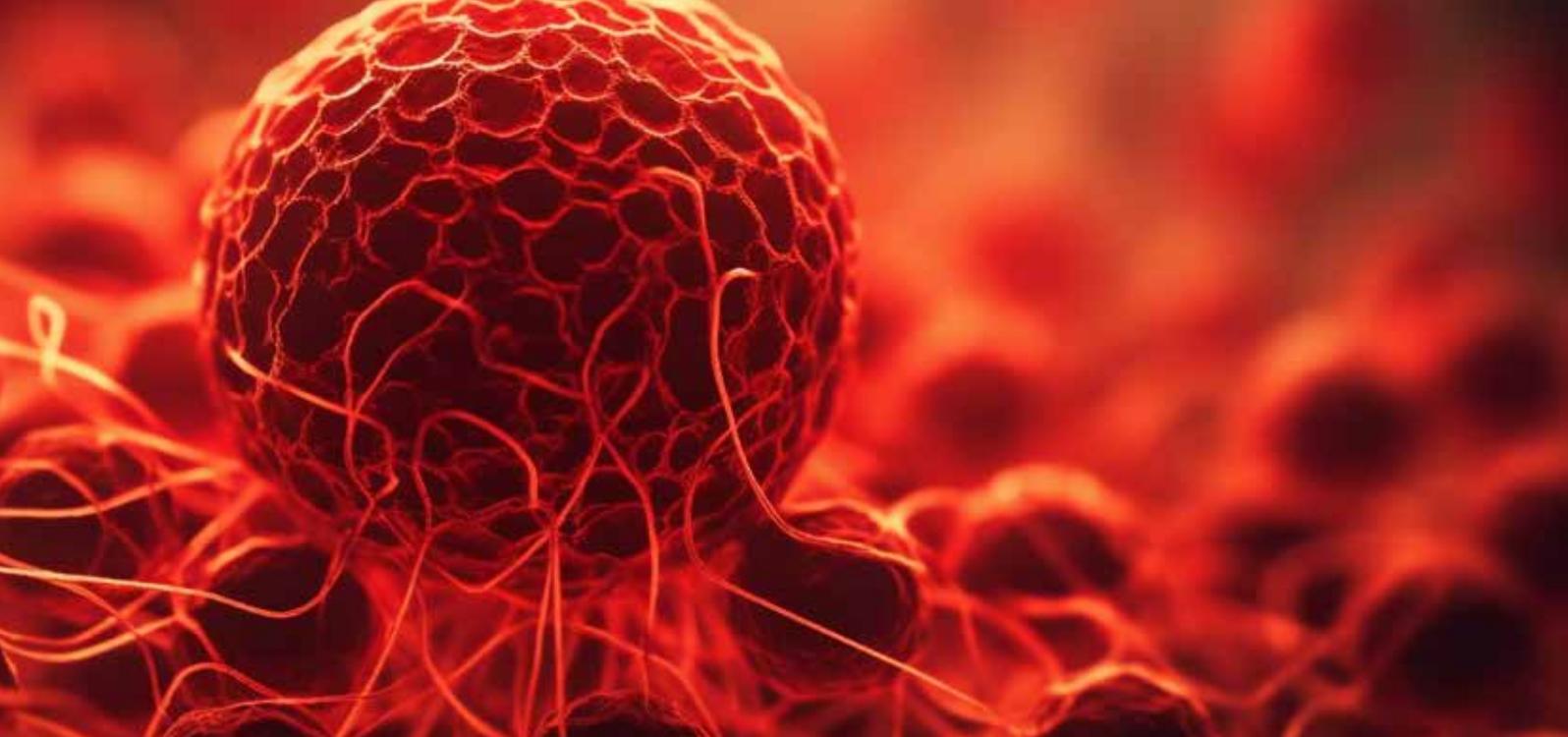


A PAM tem como característica a vasculite sem associação com granulomas. As manifestações predominantes são de vasculite de pequenos vasos. Compartilha com a GPA as manifestações graves de hemorragia alveolar e glomerulonefrite pauci imune, sendo menos prevalente o acometimento de seios paranasais e outras manifestações de vias aéreas superiores. A manifestação pulmonar mais associada a PAM é a fibrose pulmonar, provavelmente secundária à vasculite e inflamação pulmonar crônica. A PAM se associa comumente ao ANCA com padrão perinuclear com especificidade para mieloperoxidase (anti-MPO).

A GEPA, apesar de estudada em conjunto e apresentar por vezes a positividade do ANCA, é uma doença com fenótipo e fisiopatologia distinta das duas primeiras. A vasculite nesta patologia é associada a infiltração tecidual de eosinófilos e muitas das manifestações da doença são secundárias a essa infiltração (miocardite, asma, pólipos nasais). A fase vasculítica da doença pode se manifestar como mononeurite múltipla, isquemia mesentérica, purpura palpável e até mesmo glomerulonefrite pauci imune. Apenas cerca de 40% dos pacientes com GEPA possuem positividade do ANCA, geralmente padrão perinuclear (anti-mieloperoxidase – Anti-MPO).

A maioria dos pacientes com GPA e PAM foram estudados em conjunto, devido à similaridade de apresentação das doenças e resposta semelhante aos medicamentos utilizados ao longo dos anos. Devido à grande diferença fisiopatológica e fenotípica da GEPA, ela é estudada separadamente.

Neste artigo, iremos revisar as atualizações terapêuticas na GPA/PAM.



TRATAMENTO

Em 2021 foram publicados os primeiros guidelines do ACR (American College of Rheumatology) em conjunto com a Vasculitis Foundation com o intuito de servir como um guia para o tratamento da VAA¹. Ao mesmo tempo nesse ano foram apresentadas pelo Dr. Hellmich as atualizações das recomendações do EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology)² originalmente publicadas em 2018. Essas últimas apesar de já terem sido apresentadas no congresso europeu de 2022 ainda não foram publicadas.

O tratamento das VAA costuma ser dividido entre fase de indução de remissão e fase de manutenção da remissão alcançada. Nas duas novas recomendações está mantido o conceito de que a definição da terapia de indução deve ser feita de acordo com a gravidade do acometimento da doença, de modo que nas manifestações graves uma imunossupressão mais intensa será necessária. (Tabela 1)

TABELA 1. CLASSIFICAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NAS VAA

Manifestações ameaçadoras à função orgânica ou à vida	Manifestações NÃO ameaçadoras à função orgânica ou à vida
Hemorragia alevolar	Rinosinusite
Glomerulonefrite	Asma
Vasculite do sistema nervoso central	Sintomas sistêmicos leves
Mononeurite múltipla	Doença cutânea descomplicada
Envolvimento cardíaco	Artrite leve
Isquemia mesentérica	
Isquemia digital ou de membros	

TERAPIA DE INDUÇÃO

TRATAMENTO DE MANIFESTAÇÕES GRAVES

Em 2009 o estudo Cyclops mostrou a não inferioridade da ciclofosfamida intravenosa em relação à ciclofosfamida oral³. O esquema em pulsos intravenosos sugerido é de 15mg/kg (máximo de 1,2g) a cada duas semanas durante os primeiros três pulsos, seguidos por infusões a cada três semanas para as próximas 3-6 pulsos. A dose deve ser adaptada para idade e função renal. (Tabela 2) Com esse esquema de pulsoterapia intravenosa a dose cumulativa de ciclofosfamida é bem menor que a atingida na via oral, reduzindo potenciais riscos como infecções, neutropenia, cistite hemorrágica, neoplasias e infertilidade a longo prazo.

**TABELA 2. AJUSTE DA DOSE DE CICLOFOSFAMIDA
INTRAVENOSA PARA IDADE E FUNÇÃO RENAL**

Idade (anos)	Creatinina (1,7 – 3,4mg/dl)	Creatinina (3,4-5,7mg/dl)
<60	15mg/Kg	12,5 mg/Kg
60-70	12,5 mg/Kg	10 mg/Kg
>70	10 mg/kg	7,5 mg/kg

A profilaxia para pneumocystis jiroveci (anteriormente chamado Pneumocystis carinii) é recomendada em todos os pacientes em tratamento com ciclofosfamida. Orienta-se sulfametoxazol/trimetoprim (800/160 mg em dias alternados ou 400/80 mg por dia), quando não são contraindicados.

Em 2010 o estudo RAVE4 mostrou a não inferioridade do rituximabe em relação à ciclofosfamida como terapia de indução em casos graves. Desde então vários estudos publicados vêm demonstrando a sua importância tanto na terapia de indução como de manutenção. A análise estendida do estudo RAVE confirmou o que no estudo original já havia sido demonstrado: o rituximabe chega a ser até superior à ciclofosfamida na indução de remissão em pacientes com doença recidivante.⁵ Com base nesses estudos o guideline do ACR coloca o rituximabe como opção preferencial à ciclofosfamida na indução de remissão de casos de doença ativa grave, enquanto que a recomendação européia ainda coloca os dois como opções equivalentes nesses casos.

As doses utilizadas de rituximabe podem ser de 1g no primeiro dia (D1) e mais 1 g após 14 dias (D14) ou de 375 mg/m², infusão semanal, por 4 semanas, não havendo diferença de eficácia entre as formas de administração.

O uso de corticoide em combinação com rituximabe ou ciclofosfamida na indução continua indicado. A novidade relacionada a isso é que nas duas recomendações é unânime a adoção do esquema de dose reduzida apresentada no estudo PEXIVAS.⁶ Nesse estudo após a pulsoterapia intravenosa (1-3 dias de metilprednisolona na dose de 1 a 3 gramas) era iniciada a terapia oral com prednisona ou prednisolona de acordo com o peso do paciente. No grupo tratado com a dose reduzida de corticoide, essa era reduzida à metade já na segunda semana de tratamento, atingindo uma dose cumulativa de corticoide 60% menor no sexto mês de tratamento. (Tabela 3) Esse esquema mostrou-se não inferior ao esquema de dose padrão de corticoide, além de ter trazido menos infecções no primeiro ano de tratamento a partir da indução.

X TABELA 3 – DOSES DE GLICOCORTICOIDES DO GRUPO DOSE-PADRÃO E DO GRUPO DOSE REDUZIDA DO ESTUDO PEXIVAS

Semana	Dose Padrão			Dose reduzida			
	Peso	< 50 kg	50-75 kg	> 75 kg	< 50 kg	50-75 kg	>75 kg
		Pulso	Pulso	Pulso	Pulso	Pulso	Pulso
1		50	60	75	50	60	75
2		50	60	75	25	30	40
3-4		40	50	60	20	25	30
5-6		30	40	50	15	20	25
7-8		25	30	40	12.5	15	20
9-10		20	25	30	10	12.5	15
11-12		15	20	25	7.5	10	12.5
13-14		12.5	15	20	6	7.5	10
15-16		10	10	15	5	5	7.5
17-18		10	10	15	5	5	7.5
19-20		7.5	7.5	10	5	5	5
21-22		7.5	7.5	7.5	5	5	5
23-52		5	5	5	5	5	5
> 52	Prática local do investigador						

Outro conhecimento trazido pelo estudo PEXIVAS é o de que a plasmaférese não é mais indicada para todos os pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci imune ou hemorragia alveolar. Nesse estudo a adição da plasmaférese não fez diferença na redução na mortalidade ou na progressão para doença renal dialítica em geral. No entanto, uma revisão sistemática com metanálise⁷ realizada pelo mesmo autor do estudo PEXIVAS, estratificou os pacientes em grupos de risco para doença renal terminal e infecções a partir da creatinina. Esse trabalho pôde mostrar que em pacientes com risco moderado a alto (creatinina 3,4-5,6mg/dl) e alto (creatinina >5,6mg/dl) houve uma redução considerável do risco de evolução para doença renal terminal, mantendo um risco aumentado de infecção. Dessa forma, uma das novidades das recomendações EULAR é a inclusão da plasmaférese para pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva pesando risco-benefício em relação à infecção. As recomendações americanas fazem uma recomendação condicional contra adição da plasmaférese à terapia de indução, mas recomenda que seja considerada em pacientes com glomerulonefrite ativa ou naqueles com doença grave não responsiva às terapias de indução recomendadas, como medida de resgate. A plasmaférese continua indicada para aqueles pacientes que possuem positividade para anticorpo anti-membrana basal glomerular.



Em 2021, publicado no New England Journal of Medicine, o estudo ADVOCATE⁸ mostrou a não inferioridade do avacopan em relação ao corticoide na terapia de indução das VAA em associação à terapia padrão com rituximabe ou com ciclofosfamida. O avacopan é uma pequena molécula de administração oral (2x30mg) que age antagonizando o receptor do C5a. Evidências crescentes da participação do sistema complemento nas AAV, principalmente no acometimento renal, serviram de base para esse estudo. A vantagem do bloqueio seletivo do C5a em relação a outros bloqueadores do sistema complemento, que agem de forma mais precoce na cascata, é que o avacopan não impede a formação do complexo de ataque à membrana que é parte fundamental na defesa de alguns germes como a *Neisseria meningitidis*.

Baseado nos resultados do estudo ADVOCATE a atualização das recomendações do EULAR traz o avacopan como alternativa ao corticoide no tratamento de indução, incluindo formas mais graves com acometimento renal, sendo que no estudo foram excluídos pacientes com taxa de filtração glomerular < 15 ml/min/1.73m² ou em diálise, assim como pacientes com hemorragia alveolar dependentes de ventilação mecânica.

TRATAMENTO DE MANIFESTAÇÕES NÃO GRAVES

Nos pacientes com manifestações não graves, as recomendações do ACR mantêm a preferência pelo metotrexate na indução enquanto as recomendações do EULAR agora privilegiam o rituximabe, deixando o metotrexato (até 25mg/semana, s.c. ou v.o.) ou o micofenolato mofetil (até 1500mg duas vezes ao dia) como alternativas. Vale ressaltar que no estudo⁹ que demonstrou a não inferioridade do micofenolato em comparação com a ciclofosfamida na terapia de indução de pacientes com manifestações não graves, as recidivas após remissão ocorreram mais cedo e em maior quantidade no grupo do micofenolato. A consideração é que o micofenolato, como alternativa ao metotrexato, pareça ser uma opção para uso preferencial em pacientes sem perfil de doença recidivante e que sejam anti-MPO positivo.

REINDUÇÃO EM DOENÇA RECIDIVANTE

Nos pacientes que apresentam recidiva de doença com manifestações graves, e não estão recebendo rituximabe como manutenção, é indicado o uso do mesmo para nova indução de remissão. Já naqueles pacientes em que o relapso ocorre recebendo a dose de manutenção com rituximabe, é indicado a indução de remissão com ciclofosfamida, nos esquemas de dose já citados previamente.

O uso de corticoide na indução de remissão sempre é utilizado em conjunto.



TERAPIA DE MANUTENÇÃO

Alcançada a remissão de doença, é necessário que se faça uma terapia de manutenção com duração de pelo menos dois anos.

O primeiro estudo MAINRITSAN10 publicado em 2014 mostrou que o rituximabe na dose de 500mg de 6 em 6 meses por 18 meses é superior à azatioprina na manutenção da remissão de doença nas AAV. Já o MAINRITSAN²¹¹ se propôs a avaliar dois esquemas de manutenção com o rituximabe: esquema de infusões fixas de 500mg 6/6 meses e um esquema de infusões sob demanda (de acordo com o aumento de ANCA ou repopulação de células B CD19). Nesse estudo a taxa de recidivas não foi diferente entre os dois grupos, entretanto, o grupo das infusões sob demanda recebeu menos infusões de rituximabe alcançando assim uma menor dose cumulativa ao final do estudo.

No estudo MAINRITSAN inicial as recidivas após a descontinuação do rituximabe eram frequentes, com uma taxa de sobrevida livre de recidivas de apenas 57,9% no mês 32 após a última infusão de rituximabe. Diante disso, foi realizado o terceiro estudo da série, o MAINRITSAN312, que incluiu pacientes que atingiram remissão no MAINRITSAN2, prolongando a terapia com rituximabe nesses pacientes por mais 18 meses (mais 4 infusões de 500mg de 6 em 6 meses). O resultado desse estudo foi que o grupo que recebeu a terapia estendida de rituximabe apresentou menos recidivas sugerindo

que em determinados pacientes uma terapia de manutenção prolongada além de dois anos é indicada.

Todos esses estudos serviram para reforçar o papel do rituximabe também na terapia de manutenção das AAV levando o EULAR a indicar seu uso como primeira escolha na terapia de manutenção em geral e o ACR na manutenção de remissão dos casos graves. Não existem estudos comparando a eficácia entre as doses administradas, podendo ser utilizadas as doses de 500 mg a cada 6 meses, 1 g a cada 4 meses ou 1 g a cada 6 meses.

As alternativas ao rituximabe são o metotrexate, a azatioprina ou o micofenolato de mofetil, sendo o metotrexato e a azatioprina igualmente eficazes na manutenção de remissão.¹³ Em estudo realizado pelo EUVAS (European Vasculitis Study Group)¹⁴ o micofenolato se mostrou menos eficaz na manutenção de remissão em relação à azatioprina de modo que aqui também ele entra como opção somente em casos com contraindicação ao metotrexato ou à azatioprina.

O tempo de uso de corticoide para manutenção de remissão não é bem estabelecido na literatura. A maioria dos estudos manteve o uso de doses baixas de prednisona oral (média de 5 mg/dia) por pelo menos 18 meses. A decisão da suspensão da corticoterapia deve ser baseada no perfil do paciente, levando em consideração o número de recidivas ao longo do tratamento e os efeitos adversos com o uso do corticoide.

PROFILAXIAS E CUIDADOS

VACINAÇÃO

É indicado para todos os pacientes a atualização do cartão vacinal, preferencialmente antes do início da terapia imunossupressora, pois essa pode reduzir a eficácia vacinal.

Porém, quando não é possível, é recomendado a administração de vacina de vírus mortos, sendo as principais: influenza anual, pneumo¹³ e pneumo²³, hepatite B, meningocócica e dT (antitetânica).

Atualmente, após a era da pandemia de COVID-19, também é considerado importante a vacinação atualizada para SARS COV2 de acordo com as referências publicadas pela Sociedade Brasileira de Imunização e Sociedade Brasileira de Reumatologia.¹⁵

HIPOGAMAGLOBULINEMIA

Nos pacientes recebendo rituximabe é indicado acompanhamento dos níveis de imunoglobulina (IgG) e monitoramento de infecções recorrentes. Em caso de hipogamaglobulinemia (IgG < 500 mg/L) associado a infecções graves recorrentes e resposta vacinal ausente, deve ser avaliada a reposição com imunoglobulina mensal (400 – 800 mg/kg/mês).

COVID-19

Alguns estudos recentes já apontam o rituximabe como medicação de maior risco para desfecho grave nas infecções por COVID-19, estando associado também às menores taxas de respostas vacinais. Dessa forma é importante atualizar a vacinação pelo menos 2 semanas antes da infusão com rituximabe.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sharon A. Chung et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*. Vol. 73, No. 8. August 2021; 1366–1383.
- J. Schirmer et al. Systematic Literature Review informing the 2022 Uptodate of the EULAR Recommendations for the Management of ANCA-Associated Vasculitis: Focus on treatment strategies. *Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. Vol. 8, Issue 2, page 706. 23 May 2022
- De Groot K, Harper L, Jayne DR, Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody—associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150:670–80.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 July 15. 363(3): 221–232.
- Ulrich Specks, M.D et al. Specks et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. August 01 2013; 369:417-27.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020; 382:622–31.
- Michael Walsh et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022 Feb 25; 376:e064604.
- David R.W. Jayne, M.D et al. Advocate Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *The New England Journal Of Medicine*. Vol. 384 No. 7; 2021 Feb 18.
- Jones RB, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar; 78:399–405.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1771–80.
- Charles P, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 25 April 2018; 77:1144–1150.
- Pierre Charles, MD et al. Long-Term Rituximab Use To Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. Vol. 173 No. 3. 4 August 2020;173:179-187.
- Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008; 359:2790–803.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304:2381–8.
- Gecilmara Salviato Pileggi, Isabella Ballalai et al. Guia de Imunização SBIm/SBR – Reumatologia. Magic RM. Setemb 2014.



REUMATO NA PRÁTICA

**LUCIANA MUNIZ***Reumatologista pela USP**Doutorado pela USP**Coordenadora da Reumatologia do Hospital Sírio Libanês – Unidade Brasília**Membro da Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia**Vice-presidente da Sociedade de Reumatologia de Brasília 2023-2024**Instagram: @lucianamuniz.reumato*

CONTRACEPÇÃO EM DOENÇAS REUMÁTICAS- ESTAMOS FAZENDO?

Planejamento familiar é um conjunto de ações que auxiliam mulheres e homens a planejar a chegada dos filhos, e também a prevenir gravidez não planejada. É o direito da escolha do momento de ter filhos. Algo fundamental na vida de todos e que ganha maior importância na vida das pacientes com doenças reumáticas, pois a gravidez pode influenciar a saúde materna e fetal, e sofrer interferência da atividade de doença e do uso de medicamentos teratogênicos.

Apesar da importância do tema, estudo mostrou que apenas metade das pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) tiveram orientação contraceptiva.¹ Outro estudo revelou que 1/3 das pacientes com Artrite Reumatoide em uso de metotrexato e leflunomida estavam sem uso de contraceptivo.² Temos pouco dados no Brasil, mas aqui em Brasília conduzimos um estudo em pacientes com LES e AR, que mostrou que apenas 30% das pacientes foram orientadas quanto à contracepção.³

Para mudarmos este cenário, é importante que o reumatologista se familiarize com os métodos contraceptivos, saiba eficácia e segurança para que sinta confiante nesta orientação.

QUAIS SÃO OS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS?

Podemos classificar os métodos em reversíveis e não reversíveis. Os métodos reversíveis incluem os métodos comportamentais (exemplo: tabelinha), de barreira (exemplo: camisinha masculina e feminina, diafragma, espermicida), dispositivos intrauterinos (DIUs) (exemplos: DIU de cobre e prata, DIU com progestágeno), hormonais e de emergência (pílulas de progestágeno). Entre os métodos hormonais, temos os combinados de estrógenos e progestágenos (exemplos: anticoncepcionais orais, anel vaginal, adesivo), mas também os com apenas progestágenos (exemplos: “minipílulas”, implante subcutâneo e de depósito/intramuscular). Os métodos não reversíveis incluem a esterilização cirúrgica masculina e feminina.⁴

Os contraceptivos de longa duração reversíveis incluem os implantes de progestágeno (no Brasil temos apenas o com nome comercial Implanon), os DIU não hormonais e hormonais (no Brasil, os DIUs hormonais disponíveis são os com o nome comercial de Mirena e Kyleena) que possuem alta eficácia na população geral e são métodos de escolha para populações especiais como adolescentes.⁴



E qual é a eficácia e segurança dos métodos contraceptivos nos pacientes com doenças reumáticas?

MÉTODO	SEGURANÇA	EFICÁCIA TAXA DE FALHA
ALTAMENTE EFETIVOS		
DIU cobre DIU progesterona	Seguros em todas as mulheres DRM Pode aumentar sangramento vaginal Pode diminuir sangramento vaginal	<1% <1%
Implante progesterona	Poucos dados, mas parece seguro	<1%
EFETIVOS		
Pílula progesterona	Seguro em todas as mulheres com DRM; maior taxa de descontinuação por sangramento	5-8%
Progestágenos depósito (3m)	Seguro na maioria das mulheres, exceto: antifosfolípide, OP	3%
ACO combinado	Seguro na maioria das mulheres, exceto: antifosfolípide, LES ativo moderado	5-8%
Adesivo estrógeno	Seguro na maioria das mulheres, exceto: antifosfolípide, LES ativo moderado (maior nível de estrógeno do que os outros)	5-8%
Anel vaginal	Seguro na maioria das mulheres, exceto: antifosfolípide, LES ativo moderado	5-8%
POUCO EFETIVOS		
Diafragma Camisinha Tabelinha/ comportamentais Espermicida	Seguros em todas as mulheres DRM Seguros em todas as mulheres DRM; prevenção DST Seguros em todas as mulheres DRM	12% 18% 24%
	Seguros em todas as mulheres DRM	28%

DRM – doenças reumáticas musculoesqueléticas; DIU – dispositivo intrauterino; OP – Osteoporose; LES – Lupus Eritematoso Sistêmico; ACO – anticoncepcional oral combinado; DST – doenças sexualmente transmissíveis

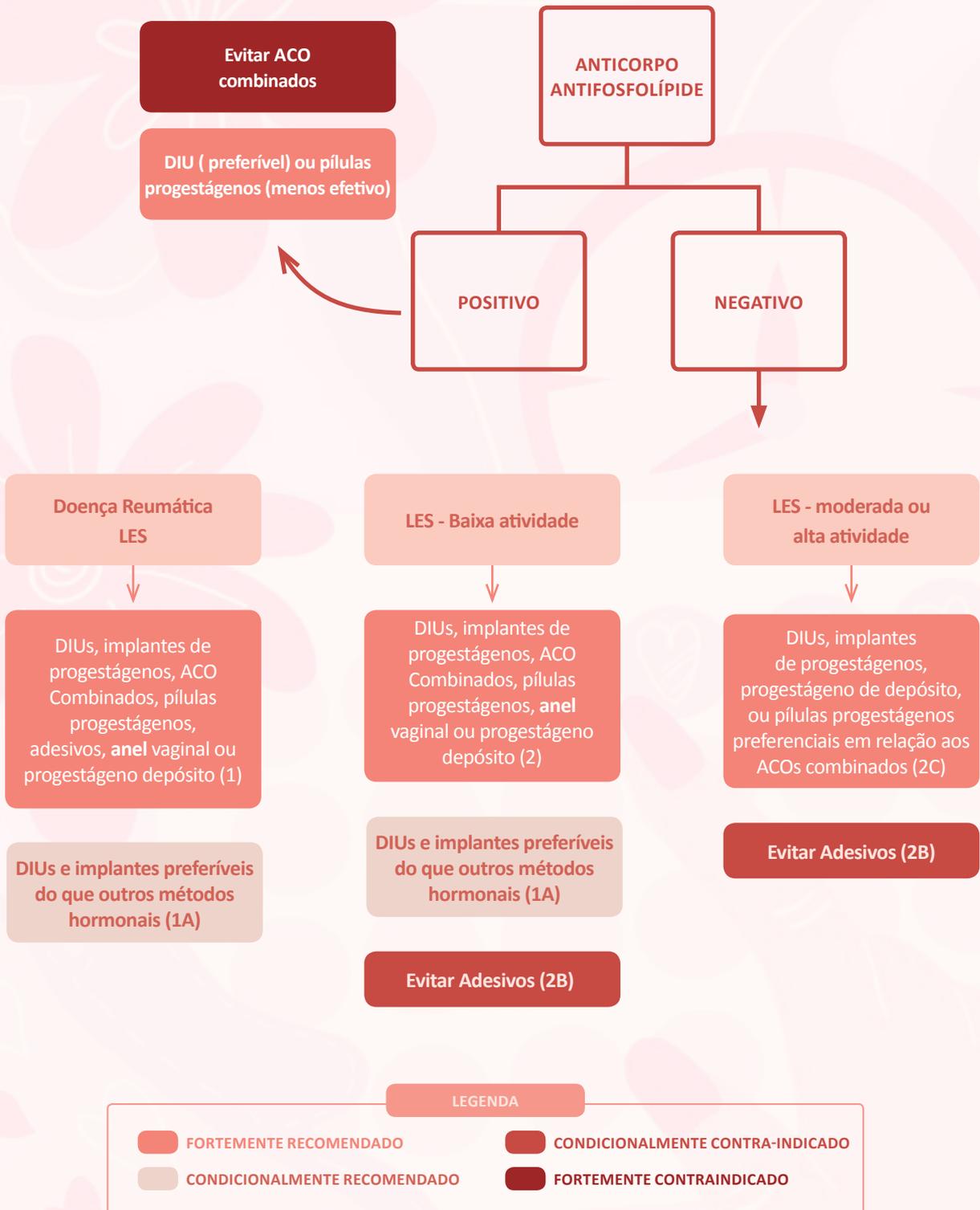
*Adaptado de Sammaritano L. Arthritis Care Res, 2020



A escolha do método contraceptivo deve levar em consideração vários fatores: valores e preferências da paciente, eficácia, segurança. Com relação à segurança, importante avaliarmos comorbidades, fatores de risco tromboembólicos e interações medicamentosas.^{5,6} Em 2020, o Colégio Americano de Reumatologia publicou um guideline com as recomendações sobre a saúde reprodutiva nos pacientes com doenças reumáticas musculoesqueléticas, sendo sugerido avaliar inicialmente a presença de anticorpo antifosfolípide para a escolha do método contraceptivo. (Figura 1).

Os pacientes desejam que o aconselhamento sobre o planejamento familiar seja feito pelos reumatologistas. As sociedades médicas ao redor do mundo também recomendam que os reumatologistas discutam planejamento familiar nas primeiras consultas e regularmente. Na literatura, sugere-se uma frase “chave” e assertiva para ajudar nesta avaliação: “Você pretende engravidar no ano que vem?” Essa frase já pode ser um bom começo.

Avalie a presença de Anticorpo Antifosfolípide



*Adaptado de Sammaritano L. Arthritis Care Res, 2020

ATENÇÃO: SITUAÇÕES ESPECIAIS

- Em pacientes que usam micofenolato, quando não se utiliza o DIU, sugere-se combinar pelo menos 2 métodos contraceptivos, como método hormonal e método comportamental. Lembrar que o micofenolato pode interagir e reduzir o efeito do estrógeno.
- O estrógeno pode interagir aumentar o efeito da ciclosporina e corticoide
- Evitar progestágenos de depósito em pacientes de risco para Osteoporose.
- DIU pode ser utilizado em pacientes imunossuprimidas, sem maiores taxas de infecção.

NÃO ESQUECER

Discutir contracepção e planejamento familiar nas primeiras consultas e regularmente. Recomendar métodos de barreira se outros métodos mais eficazes forem contraindicados. Recomendar contracepção de emergência quando necessário.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Quinzanos I et al. Application and feasibility of systemic lupus erythematosus reproductive health care quality indicators at a public urban rheumatology clinic. *Lupus*; 24(2):203-9, 2015.
- 2 - Ostensen M. Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis. *Current Opinion Rheumatol*. 26(3):302-7, 2014.
- 3 - Godinho F, Muniz LF et al. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2016
- 4 - Finotti, Marta Manual de anticoncepção / Marta Finotti. – São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO), 2015.
- 5 - Sammaritano L et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res*. 72(4):461-488, 2020.
- 6 - Temple-Smith M, S Lena. LARCs as first-line contraception – What can general practitioners advise young women? *Australian Family Physician*. 46 (10), 2017.



PONTO DE VISTA

**CARLOS EDUARDO LINS***Reumatologista (TE)**coordenador do ambulatório de LES do HBDF*

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO NO LÚPUS: HISTÓRIA E APLICABILIDADE

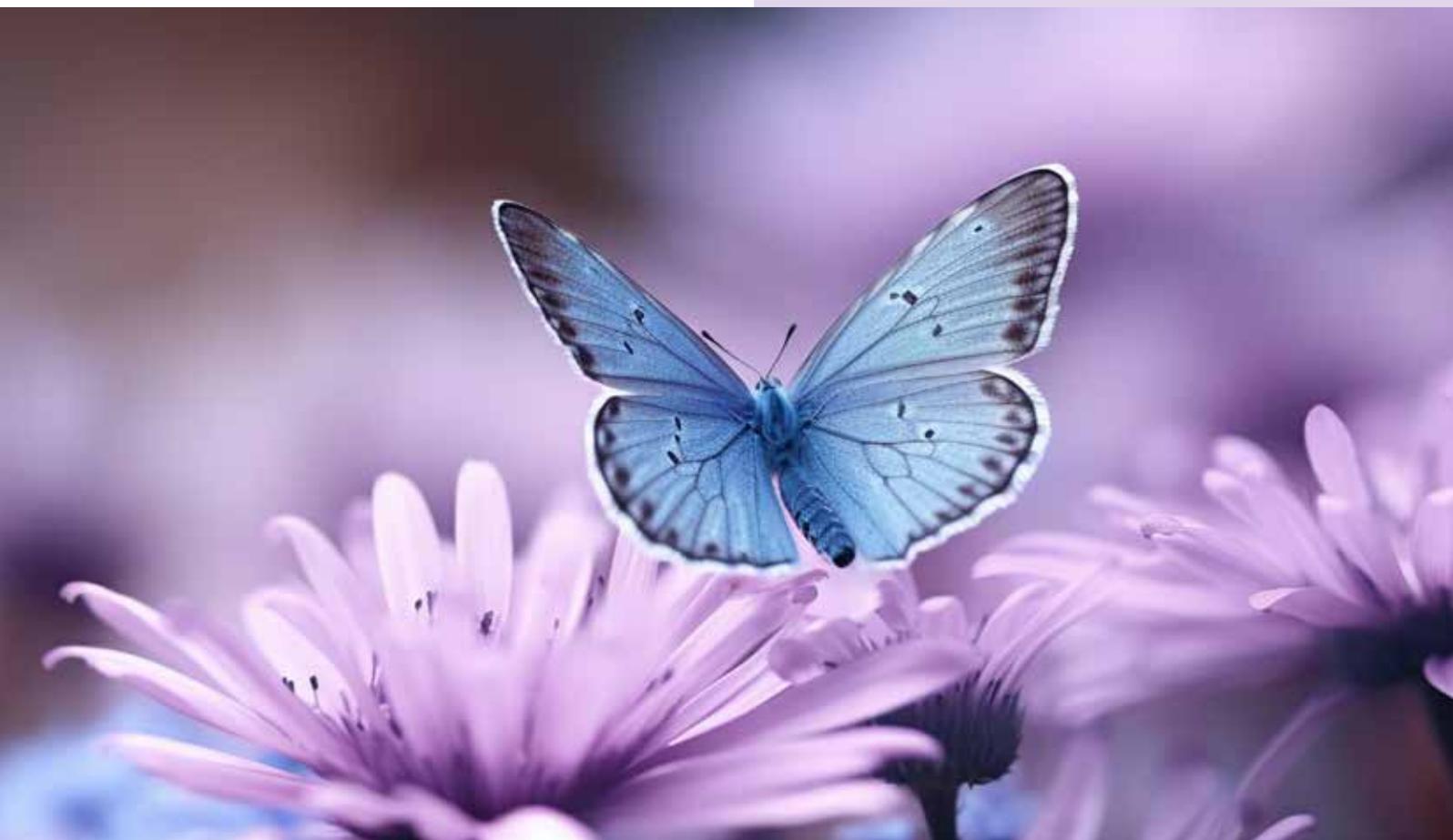
O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) tem manifestações extremamente polimórficas, e o seu diagnóstico pode ser muito desafiador. O diagnóstico do Lúpus envolve uma associação de manifestações clínicas com manifestações imunológicas e anatomopatológicas, sendo essencialmente clínico. A reumatologia foi pioneira no desenvolvimento de critérios de classificação de doenças: os critérios de Jones para Febre Reumática em 1944, e os de Artrite Reumatóide em 1958 são exemplos desse pioneirismo. Os primeiros sets de critérios de classificação do LES foram desenvolvidos pela ARA (depois ACR) em 1971, e revisados 1982 e 1997. Um novo e diferente set de critérios foi desenvolvido pelo SLICC em 2012, e um mais recente por uma colaboração entre o ACR e EULAR em 2019 (1). Os critérios de classificação do LES foram formulados com o objetivo de uniformizar a seleção de pacientes e melhorar a qualidade de estudos clínicos nessa doença. Embora não tenham sido desenvolvidos com fins de diagnóstico, os critérios são amplamente utilizados para tanto, facilitam muito a vida dos clínicos, especialmente entre aqueles com experiência limitada com a doença. A sensibilidade, que é a capacidade de um teste identificar quem tem a doença, é crucial para que um critério seja usado para o diagnóstico. Assim, uma sensibilidade de 80%, significa que um em cinco pacientes com a doença não será identificado. A especificidade é a capacidade de identificar quem não tem a doença. Para fins de diagnóstico, uma baixa especificidade é um problema menor, mas uma boa especificidade é extremamente importante para fins de inclusão de pacientes em estudos. E finalmente, o desempenho de qualquer teste depende da prevalência da doença na população estudada. Assim, o uso dos critérios de classificação para o diagnóstico apresenta limitações em várias situações clínicas, que serão explicitadas a seguir.

HISTÓRIA DOS CRITÉRIOS:

Em 1971 a ARA publicou o primeiro set de critérios, formulados pela análise de manifestações clínicas e laboratoriais de 245 pacientes acompanhados por 52 especialistas em LES. Os critérios foram testados contra pacientes com outras doenças reumáticas, a maioria com AR. Foram formulados 14 critérios e a presença de quatro critérios permitia a classificação do paciente. Os critérios cutâneos eram o “rash” malar, fotossensibilidade, lesões discóides, alopecia, úlceras orais ou nasofaríngeas. Também foram incluídos o fenômeno de Raynaud e a artrite não deformante de articulações periféricas. Apenas pacientes com proteinúria nefrótica eram considerados como critério renal, mas também aqueles com cilindros celulares. Os únicos critérios sorológicos presentes nesses critérios eram a presença de células LE e teste falso positivo para sífilis, que eram os exames amplamente disponíveis

na época. Os estudos de validação iniciais, feitos com os mesmos pacientes usados para a formulação dos critérios, mostraram sensibilidade de 90% e especificidade entre 95 a 99% (2). Estudos posteriores mostraram sensibilidade mais baixa que a relatada nas séries originais, variando entre 57 e 98%, sendo que as sensibilidades mais baixas foram observadas em pacientes com doença em fase inicial.

Em 1982 o ACR realizou a primeira revisão dos critérios que tiveram o seu número reduzido para 11, e incorporaram avanços ocorridos nos últimos anos. Foram avaliadas 30 novas variáveis, como novos exames e análise anatomopatológica. Análises de “cluster” e multivariadas foram empregadas pela primeira vez. As células LE e o exame falso positivo para



sífilis deixaram de ser critérios isolados e foram agrupados em um critério imunológico, juntamente com o Anti Sm, Anti DNA. O FAN passou a ser um critério isolado e dada a sua elevada sensibilidade, já nessa época, se sugeriu a sua inclusão como critério de entrada. Os critérios clínicos foram reduzidos, com a saída da alopecia e Raynaud, e o critério articular foi modificado de “artrite não deformante” para “artrite não erosiva”. O critério renal foi modificado e unificado, passou de proteinúria > 3.5g/dia ou cilindros celulares, para proteinúria maior que 0.5g/dia, ou >3+, ou cilindros celulares. Esses critérios foram comparados aos de 1971 usando os pacientes que os geraram, e se mostraram mais sensíveis e específicos (3). Foram feitas comparações com grupos de pacientes com esclerodermia, dermatomiosite, e os critérios de 1982 tiveram sensibilidade e especificidades superiores. Estudos feitos em outras populações confirmaram esses achados, e certamente isso se deve ao acréscimo do FAN, anti DNA/Sm e da redução no valor da proteinúria. O problema da baixa sensibilidade dos critérios de 1982 em pacientes com LES em fase inicial persistia, com cerca de 50% não preenchendo os critérios nos primeiros anos de doença. Esse problema foi observado tanto em pacientes com formas leves, quanto em formas graves, como doenças renais e neurológicas (1, 4).

Em 1997 um comitê do ACR recomendou a substituição das células LE, exame então raramente feito, pela presença de anticorpos antifosfolípidos anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG ou IgM, ou exame falso positivo para Sífilis. Os critérios de 1997 não foram extensamente validados como os anteriores, mas um estudo em uma coorte

com 154 pacientes avaliou se os critérios eram comparáveis aos de 1982. Apenas dois pacientes que tinham células LE positivas e nenhum outro critério imunológico foram encontrados. Concluiu-se que a alteração nos critérios imunológicos não teria impacto na seleção de pacientes (1,5).

AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS ACR:

Os critérios ACR são muito conhecidos entre os clínicos, amplamente usados em estudos, e são de fácil aplicação e cálculo. Tem boa sensibilidade e especificidade, quando usados em comparação com outras doenças reumáticas, especialmente em pacientes com doença estabelecida. Algumas desvantagens existem. Apresentam baixa sensibilidade em pacientes com doença inicial, especialmente naqueles com manifestações iniciais mais limitadas. Os pacientes utilizados para a sua confecção foram predominantemente norte-americanos e oriundos de centros hospitalares, portanto, com doenças mais graves e não representativos de outras populações. Critérios de exclusão foram descritos apenas para as manifestações neurológicas e a plaquetopenia. Existe uma baixa representatividade de manifestações neurológicas, tanto centrais como periféricas. Existe uma associação entre a presença de “rash” malar e fotossensibilidade. Essas manifestações podem ser confundidas com várias outras condições frequentes, como a rosácea, “flush” facial por corticóide, gravidez, fotodermatites. A definição da artrite como “não erosiva” requer exame radiológico. Os cilindros são difíceis de serem detectados, muitos laboratórios não os reportam.

Também não se leva em consideração a biópsia renal. Leucopenia e linfopenia podem ser secundárias a medicações, a hipocomplementemia não é considerada. Finalmente, os critérios ACR permitem a classificação de pacientes sem manifestações imunológicas, inclusive com FAN negativo. Apesar de tudo isso, ainda são amplamente utilizados.

CRITERIOS ACR 1997

- 1- Rash malar
- 2- Rash discóide
- 3- Fotosensibilidade
- 4- Úlceras orais/nasais
- 5- Artrite não erosiva
- 6- Pleurite ou pericardite
- 7- Renal: Proteinúria $>0.5\text{g}/24\text{h}$ ou cilindros celulares
- 8- Convulsão ou psicose
- 9- Hematológico: Anemia hemolítica , leucopenia (4000 em 2x), linfopenia (1500 em 2x) ou plaquetopenia (100.000)
- 10- Imunológicos: Anti Sm, DNA, Anticardiolipina, LAC, VDRL falso positivo
- 11- FAN

Classificação pela presença de 4 ou mais critérios.

CRITÉRIOS SLICC 2012

Os critérios SLICC 2012 foram propostos como forma de solucionar problemas dos critérios ACR-97 e acrescentar avanços surgidos desde então. (6) Para a definição dos critérios foram avaliados 716 pacientes de várias regiões do mundo enviados por membros do SLICC, sendo 293 com LES e os demais com outras doenças como AR, Miosites, Doença indiferenciada do tecido conjuntivo, Esclerodermia, vasculites, APS, Fibromialgia, Rosácea, Lúpus cutâneo crônico, Psoríase, Sarcoidose. Os casos foram discutidos e apenas diagnósticos de consenso foram aprovados, com redução para 702 casos. Foram definidos 17 critérios, sendo 11 clínicos e 6 imunológicos. Uma amostra adicional de 690 pacientes com LES e outras doenças foi usada para a validação dos critérios. Os critérios cutâneo mucosos foram subdivididos em manifestações agudas-subagudas: rash malar, fotossensibilidade, lúpus bolhoso, rash maculopapular ou

lesões de lúpus cutâneo subagudo. Outros domínios são as lesões crônicas, como o LED, LE verrucoso, LE Túmido, paniculite, Chilblain, overlap Líquen/LED. As úlceras mucosas perfazem um terceiro critério. A alopecia não cicatricial com “lúpus hair” foi incluída como um quarto critério. A sinovite foi redefinida, e não é mais necessário RX e permite um diagnóstico baseado apenas em dor em interlinha articular de duas ou mais regiões e rigidez matinal maior que 30 minutos. No domínio serosites, foi definida uma duração mínima dos sintomas de mais de um dia. Os critérios renais incluíram a proteinúria maior que 0,5g/dia, ou seu equivalente na relação proteína/creatinina e voltaram os cilindros hemáticos. Uma grande diferença nesses critérios foi considerar que uma biópsia renal compatível e a presença de FAN ou anti DNA seriam suficientes para o diagnóstico de LES. Aos critérios neurológicos psicose e convulsão, foram

acrescentadas outras manifestações: mononeurite múltipla, neuropatia craniana/periférica, mielite e estado confusional agudo. Os critérios hematológicos foram divididos entre anemia hemolítica, leuco ou linfopenia e plaquetopenia. A linfopenia passou de 1500 mm³ para 1000 mm³. Os critérios imunológicos foram divididos e contados individualmente: FAN, Anti-DNA, Anti Sm, os critérios de APS, incluindo-se a b2GPI e os isotipos IgA. Hipocomplementemia e Coombs direto na ausência de anemia hemolítica, também passaram a ser contados. Cada critério foi cuidadosamente descrito e critérios de exclusão foram definidos em dez. O paciente era classificado como LES se quatro ou mais critérios estivessem presentes, sendo obrigatoriamente pelo menos um critério imunológico e um clínico. O diagnóstico também poderia ser feito na presença de biópsia renal compatível e FAN ou anti DNA positivos. (6)

A validação foi feita com 600 pacientes diferentes dos usados para a análise dos critérios, e comparada com os critérios de 1997. O SLICC-12 apresentou uma sensibilidade maior que o ACR-97 (97 contra 83%), mas uma menor especificidade menor (84 contra 96%). Apesar dessa perda de especificidade, o número de pacientes mal classificados foi menor, em comparação com o ACR-97. Um estudo de validação com 2055 pacientes de uma coorte ibérica mostrou sensibilidade de 93.2 contra 85.6%, e essa diferença era ainda maior em pacientes com menos de cinco anos de doença (89.3 contra 76%). Essas diferenças desapareciam quando pacientes com mais de 20 anos de doença eram comparados. (7). Um outro estudo feito em 2015 mostrou sensibilidades e especificidades semelhantes: 92 e 99% para o SLICC 12 contra 97 e 99% para o ACR 97. (8). Alguns poucos pacientes classificados como LES pelo ACR-97 não o eram pelo SLICC 12 em função do agrupamento de critérios cutâneos e da nova definição de linfopenia. A biópsia renal permitiu classificar apenas um paciente adicional pelo SLICC 12(8). Um estudo de metanálise mostrou que em 5236 adultos a sensibilidade do SLICC 12 foi melhor que a do ACR-97 (94,6 contra 89,6%), a especificidade foi semelhante (95,5% contra 98,1%). O mesmo estudo identificou 568 pacientes pediátricos, com sensibilidade de 99.9% contra 84.3%, e uma especificidade menor (82,0% contra 94,1%) (9). Um estudo feito com 182 pacientes asiáticos mostrou que o SLICC 12 permitiu a classificação mais precoce em 18% dos pacientes, enquanto que o ACR-97 permitiu em 7%. (10).

Em muitos aspectos o SLICC 12 foi melhor que o ACR-97. Apresentou maior especificidade que o ACR 97 em quase todos os estudos e essa diferença foi maior em casos de doença inicial. Permitiu estabelecer o diagnóstico de nefrite lúpica com maior rapidez,

especialmente nos casos em que a doença renal é a manifestação inicial predominante. O mesmo vale em casos de LES neuropsiquiátricos, nas situações em que o paciente apresenta manifestações não consideradas no ACR-97. A contagem de critérios continua a ser uma soma simples. Esses critérios não permitem a classificação de um paciente com base em apenas critérios imunológicos, e diferentemente do ACR-97, também não permitem a classificação com base apenas em manifestações clínicas. Pacientes com FAN negativo podem ser classificados. Os critérios SLICC-12 permitiram, na maioria das situações, a classificação mais precoce em pacientes com doença inicial.

As desvantagens são a menor especificidade que o ACR-97, encontrada em vários estudos, principalmente no lúpus juvenil. O elevado número de critérios e exclusões pode dificultar a memorização. O grande número de manifestações cutâneas, que por um lado representa melhor as manifestações dermatológicas, requer uma colaboração mais próxima com dermatologistas e de, possivelmente, mais biópsias de pele. O aumento no número de critérios imunológicos requer que um maior número de exames seja feito, o que pode ser um problema em regiões em que esses exames não estejam disponíveis. O retardo no diagnóstico observado em alguns pacientes foi um problema menor, uma vez que ocorreu em pacientes menos graves, com predomínio de manifestações cutâneas. Embora do ponto de vista clínico a menor especificidade não seja um grande problema, ela pode levar a inclusão de pacientes com diagnósticos incorretos em estudos clínicos. O problema da falta de sensibilidade dos critérios em casos iniciais, embora seja menor em casos graves, persiste.

CRITÉRIOS SLICC 2012

- 1-Lupus cutâneo agudo: Rash malar, fotossensibilidade, LE bolhoso, rash maculopapular, NET
- 2-Lupus cutâneo crônico: LE discóide localizado ou disseminado. LE verrucoso, paniculite. LE mucoso, Chilblain, Lúpus tímido, overlap LE-Liquen
- 3-Ulceras orais/nasais
- 4-Alopecia não cicatricial
- 5-Articular: Edema em mais de 2 articulações ou dor em interlinha e mais de 30 minutos de RM
- 6-Serosite: Pleural ou pericárdica
- 7-Renal: Proteinúria >0.5g/24h ou cilindros hemáticos
- ** Biópsia compatível e FAN ou anti DNA são suficientes para o diagnóstico de LES
- 8-Neurológico: Convulsões, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia craniana, delirium
- 9-Anemia hemolítica
- 10-Leucopenia (4000) ou linfopenia (1000)
- 11-Plaquetopenia (100.000)
- 12-FAN
- 13-Anti DNA
- 14-Anti Sm
- 15-Anticorpos associados a SAAF: Anticardiolipina, anti B2GPI ou LAC
- 16-Hipocomplementemia: C3, C4 ou CH50
- 17-Coombs direto positivo isolado

Classificação pela presença de 4 ou mais critérios



CRITERIOS SLICC-ACR 2019**CRITERIO DE ENTRADA: FAN \geq 1:80**

DOMINIOS	PONTUAÇÃO
1-Febre	2 pontos
2-Hematológico	
Leucopenia (4000)	3 pontos
Plaquetopenia (100.000)	4 pontos
Anemia hemolítica	4 pontos
3-Neuro-psiquiátrico	
Delirium	2 pontos
Psicose	3 pontos
Convulsões	5 pontos
4-Mucocutâneos	
Alopécia não cicatricial	2 pontos
Úlceras orais	2 pontos
Lúpus discóide ou cutâneo subagudo	4 pontos
Lúpus cutâneo agudo: rash malar ou rash maculopapular generalizado	6 pontos
5-Serosites	
Derrame pleural ou pericárdico	5 pontos
Pericardite aguda	6 pontos
6-Articular	
Edema em mais de 2 articulações ou dor em interlinha articular e mais de 30 minutos de RM	6 pontos
7-Renal	
Proteinúria maior que 0.5g/24h	4 pontos
Biópsia renal classe II ou V	8 pontos
Biópsia renal classe III ou IV	10 pontos
8-Anticorpos associados a SAAF	
Anticardiolipina, anti B2GPI ou LAC	2 pontos
9-Complemento	
C3 ou C4 baixos	3 pontos
C3 e C4 baixos	4 pontos
10-Anticorpos específicos (ds DNA ou anti Sm)	6 pontos

Classificação por 10 ou mais pontos. Contar apenas a maior pontuação em cada domínio.

**CLASSIFICAÇÃO POR 10 OU MAIS PONTOS
CONTAR APENAS A MAIOR PONTUAÇÃO EM CADA DOMÍNIO**

1-Febre	2 pontos
2-Hematológico	
Leucopenia (4000)	3 pontos
Plaquetopenia (100.000)	4 pontos
Anemia hemolítica	4 pontos
3-Neurológico	
Delirium	2 pontos
Psicose	3 pontos
Convulsões	5 pontos
4-Mucocutâneo	
Alopécia não cicatricial	2 pontos
Úlceras orais	2 pontos
LED ou LCSA	4 pontos
Lúpus cutâneo agudo: rash malar ou rash maculopapular generalizado	6 pontos
5-Serosites	
Derrame pleural ou pericárdico	5 pontos
Pericardite aguda	6 pontos
6-Articular	6 pontos
Edema em mais de 2 articulações	
Dor em interlinha articular e mais de 30 minutos de RM	
7-Renal	
Proteinúria maior que 0.5g/24h	4 pontos
Biopsia renal classe II ou V	8 pontos
Biópsia renal classe III ou IV	10 pontos
8- Anticorpos associados a SAAF	2 pontos
Anticardiolipina, anti B2GPI ou LAC	
9-Complemento	
C3 ou C4 baixos	3 pontos
C3 e C4 baixos	4 pontos
10-Anticorpos específicos	6 pontos
Anti ds-DNA, Anti Sm	

Classificação por 10 ou mais pontos. Contar apenas a maior pontuação em cada domínio.

CRITÉRIOS EULAR-ACR 2019:

Com o objetivo de incorporar novos conhecimentos sobre o LES, de melhorar a especificidade dos critérios SLICC e de melhorar a classificação de pacientes em fases iniciais da doença, pela primeira vez um grupo colaborativo do ACR e EULAR se reuniu para rever e elaborar os critérios. (11) Os critérios foram gerados a partir de sugestões de especialistas da Europa, Américas e Ásia, nas áreas da reumatologia, dermatologia, nefrologia, pediatria, pesquisadores não clínicos e, pela primeira vez, por entrevistas feitas com 339 pacientes com LES. Os novos critérios foram elaborados em quatro fases: A primeira fase consistiu em uma análise sistemática da sensibilidade e especificidade do FAN, que acabou por ser exigido como um critério obrigatório e de entrada. Um grande número de critérios clínicos e laboratoriais foi gerado a partir de pacientes oriundos de coortes de todos os centros. Foram analisados 2339 pacientes e 1197 controles. Na fase de estabelecimento dos critérios (derivação) foram usados 501 pacientes e 500 controles randomicamente selecionados. Foram incluídos também 389 pacientes com doença inicial, definida como com menos de um ano. Uma segunda fase consistiu na redução dos critérios gerados após discussões entre os membros dos grupos e análises estatísticas apropriadas. Os critérios foram associados em domínios. Na terceira fase. Foram estabelecidos pesos aos critérios, por técnicas de análise de características operativas, foram separados os critérios clínicos e imunológicos. Manifestações mais específicas tinham um peso maior. O número de critérios foi novamente reduzido e foram estabelecidos os níveis apropriados para classificar os pacientes. A quarta fase consistiu na validação dos critérios em um novo grupo de pacientes com LES, diferentes daqueles que geraram os critérios. Foram

obtidos 696 pacientes com LES e 574 controles. Os níveis de classificação foram avaliados por curva ROC e comparados aos níveis definidos na fase anterior, e novos ajustes foram feitos. Foram feitas comparações com os critérios do ACR-97 e SLICC 2012, e a obrigatoriedade do FAN como critério de entrada foi reavaliada. As modificações foram avaliadas e aprovadas por consenso dos membros do estudo.

Os critérios SLICC-ACR são muito diferentes dos anteriores. O FAN \geq 1:80 em Hep 2 ou teste equivalente passou a ser um critério obrigatório de entrada. Os critérios foram agrupados em domínios e cada manifestação ganhou pesos, mas só aquela com maior pontuação deve ser contada dentro de cada domínio. A febre (>38.3 C) passou a ser um domínio isolado, e sua presença se mostrou importante para melhorar a classificação em pacientes em fases iniciais da doença. O domínio hematológico consiste em leucopenia (4000mm³), plaquetopenia (100.000 mm³) e anemia hemolítica, com evidências laboratoriais de hemólise e Coombs direto positivo. A linfopenia foi retirada pela sua baixa especificidade e associação frequente com a leucopenia. O domínio neurológico foi reduzido a três manifestações: Delirium, convulsões e psicose. As outras manifestações neurológicas do SLICC 12 ocorriam com baixa frequência, e sua exclusão não mudou as características dos critérios atuais. O domínio cutâneo mucoso consiste em alopecia não cicatricial, úlceras orais, Lúpus Discóide ou Lúpus cutâneo subagudo, e Lúpus cutâneo agudo ("rash" malar ou "rash" maculopapular generalizado). O domínio serosites foi dividido entre derrame pleural ou pericárdico evidenciados por imagem (RX, US, CT, RNM) e pericardite aguda, definida clinicamente, por ECG ou imagem. O domínio articular não foi

modificado. Os domínios renais foram a proteinúria maior que 0.5g/24h ou relação proteína/creatinina urinária > 0.5 e a biópsia renal, mas pesos diferentes foram dados às classes II ou V e às proliferativas. A presença de uma GN proliferativa permite a classificação automática do paciente como LES. Os critérios imunológicos foram divididos em três domínios: Anticorpos associados à SAAF, complemento e anticorpos específicos (Sm ou anti DNA). As manifestações foram descritas de acordo com os critérios aceitos por diferentes especialidades médicas, inclusive em relação à patologia. Não foram definidos critérios de exclusão, mas o critério só deveria ser contado se, de acordo com o julgamento clínico, fosse atribuído ao Lúpus. Assim, em um paciente com infecção, a febre não deveria ser contada como critério. Para ser classificado como Lúpus, o paciente deveria ter 10 ou mais pontos, e o máximo de pontos que se poderia ter, seria 51.

Os critérios foram comparados aos ACR-97 e SLICC 12 usando os pacientes tanto da coorte de derivação, quanto os da coorte de validação. Na coorte de derivação, os critérios SLICC/ACR tiveram sensibilidade e especificidade de 98 e 96%, contra 97-90 (SLICC-12) e 85-95% (ACR-97). Na coorte de validação o SLICC/ACR mostrou sensibilidade e especificidade de 96 e 93%, contra 97 e 84% (SLICC-12) e 83 e 93% (ACR-97).



VALIDAÇÃO EXTERNA DOS CRITÉRIOS SLICC-ACR.

Foram publicados diversos estudos comparativos em populações diferentes de pacientes com LES e LES juvenil (LESj). Um estudo feito na coorte do GLADEL (12) usou os critérios ACR-97 como “gold standard” de diagnóstico, mostrou pouca diferença entre os critérios, e que os novos critérios permitem uma classificação mais precoce em apenas 7,4% dos pacientes comparados com os critérios ACR-97 e em apenas 0.6% com os SLICC 12. Um estudo feito em uma coorte de 690 pacientes com diagnóstico recente (menos de 48 meses) comparou as características do ACR 97, SLICC 12 e SLICC/ACR (13). As sensibilidades foram de 85.7%, 91.3% e 88.6%, e especificidades de 93.0%, 93.8% e 97.3%. Apenas 76.7% dos pacientes preenchem os três sets de critérios. Até 30% dos pacientes não preenchem critérios na época do diagnóstico, muitos com doenças graves e já com presença de danos. Os critérios SLICC-12 e SLICC-ACR tiveram maior sensibilidade que o ACR-97 nesses pacientes, tanto no diagnóstico (82 e 86.2%), quanto no final do estudo (93.7 e 97.1%). Os autores sugeriram que os critérios poderiam ser combinados

para otimizar a captação de pacientes com doença inicial. Um estudo feito em pacientes com doença com duração média de 15 anos comparando o ACR 97, SLICC 12 e SLICC-ACR mostrou sensibilidades de 51.9%, 87.3% e 86.1% (7) (14). Apenas 53.7% dos pacientes preenchem os três sets de critérios. Os pacientes que menos preenchem critérios estavam com baixa atividade de doença, tinham baixo índice de danos, manifestações apenas cutâneas, SAF e hipocomplementemia. Um estudo feito na Coorte de Toronto, com 867 pacientes avaliou o significado prognóstico do escore do SLICC-ACR. Foi observado que um escore maior que 20, obtido no SLICC/ACR em pacientes no primeiro ano de doença, relaciona-se à maior gravidade medida pelo SLEDAI e uma menor probabilidade de remissão nos primeiros cinco anos de doença. (15). Um grande estudo multicêntrico e multiétnico, com 1270 pacientes de 16 países, comparou os três sets de critérios. Em pacientes entre um e três anos de doença, o EULAR-ACR teve



sensibilidade de 97 contra 81 do ACR 97. O SLICC-ACR teve bom desempenho entre homens (sensibilidade 93%, especificidade 96%) e mulheres (sensibilidade 97% especificidade 94%). Entre as mulheres o SLICC-ACR teve maior sensibilidade que o ACR-97 (97% vs 83%) e maior especificidade que o SLICC 12 (94% vs 82%). O SLICC ACR teve sensibilidade e especificidade de 98 e 100% em pacientes negros, teve melhor sensibilidade que o ACR-97 entre pacientes hispânicos (100 vs 86%), e asiáticos (97 vs 77%) (16). Um estudo retrospectivo com 146 pacientes colombianos não mostrou diferenças de sensibilidade entre o SLICC 12 e SLICC ACR, tanto em pacientes com menos de 5 anos de doença, entre 5 e 10 anos e com mais de 10 anos. A única diferença entre os dois critérios foi que o SLICC 12 foi superior na classificação de pacientes com menos de 5 anos de doença, que naqueles com mais de 10 anos (92.5% vs 76.4%) (17). Um estudo com uma coorte multiétnica de pacientes malaios, indianos e chineses, mostrou sensibilidade e especificidades EULAR/ACR (90.8%; 94%), SLICC 2012 (96.1%; 94%), ACR 1997 (82%; 96%). Em pacientes com doença inicial a sensibilidade do SLICC-12 foi superior ao EULAR-ACR e ACR-97 (98, 94 e 86%). As especificidades do EULAR/ACR e ACR-97 foram semelhantes e melhores que as do SLICC-12 (95.2 e 93,5%). A sensibilidade do SLICC 12 foi superior ao SLICC-ACR e ACR-97 entre pacientes das três etnias. (18)

Também foram feitos estudos comparativos em pacientes pediátricos. Um estudo feito nem uma coorte no Brasil, com 122 pacientes e 98 controles, comparou o ACR 97, SLICC 12 e SLICC ACR na visita inicial e 1 ano após. Na visita inicial o SLICC 12 mostrou maior sensibilidade que o ACR 97 (89% contra 70.5%), com especificidade semelhante (80.9% contra 83.2%). Na reavaliação após 1 ano, tais diferenças se perderam. Na visita inicial o SLICC 12

teve maior especificidade que o SLICC-ACR (80.9% versus 67.4%) e em 1 ano (76.4% versus 58.4%), com sensibilidades iguais. Na comparação com o ACR-97 o SLICC ACR teve maior sensibilidade na visita inicial (87.7% versus 70.5%), e foi igual após 1 ano. E especificidade do SLICC-ACR foi menor tanto na visita inicial (67.4% versus 83.2%) quanto após 1 ano (58.4% versus 76.4%). Foi demonstrado que um escore maior ou igual a 13 melhorou a especificidade e fez o SLICC-ACR comparável ao SLICC e ACR-97. Os autores concluíram que nessa população o SLICC 12 teve o melhor desempenho (19). Um estudo feito com pacientes de três centros na Turquia com 262 pacientes com LESj e 174 pacientes controle, mostrou sensibilidade para o ACR 97, SLICC 12 e SLICC-ACR de 68,7%, 95,4% e 91,6%, respectivamente. A especificidade foi de 94,8%, 89,7% e 88, 5%. Esse estudo mostrou que, do mesmo modo que nos pacientes brasileiros, o SLICC 12 teve a melhor sensibilidade e o ACR 97 a maior especificidade em pacientes pediátricos. Mostrou também que o SLICC-ACR foi pior que o SLICC 12 em pacientes com manifestações hematológicas predominantes (20). Um grande estudo multicêntrico brasileiro, com 670 pacientes com menos de 5 anos de doença avaliou se o escore do SLICC-ACR se associava com danos, e em quais domínios isso mais ocorria. A mediana de doença foi de 2.8 anos e 29.9% dos pacientes apresentavam danos, sendo os domínios mais associados a danos foram o neuropsiquiátrico (12%), renal (7%) e musculoesquelético (6%). Pacientes com manifestações renais ou neuropsiquiátricas tinham cerca de 9 vezes mais risco de dano que os outros. O SLEDAI médio foi mais alto naqueles com danos (19.5 vs 14). Um escore SLICC-ACR maior que 25 se associou a um maior dano de forma geral (38 contra 25%) e a dano renal (11 vs 5%).

O **SLICC-ACR** obteve sucesso em manter uma elevada sensibilidade e melhorar a especificidade em comparação com o SLICC 12 e ACR-97. Em estudos de validação de tanto no estudo original quanto em populações distintas, SLICC-ACR mostrou-se geralmente mais sensível e específico que os sets de critérios anteriores em populações adultas, e permitiu de modo geral, uma classificação e diagnóstico mais precoce em adultos que o SLICC 12 e ACR-97. Também foi demonstrado que em adultos, o escore do SLICC-ACR se relaciona com o prognóstico da doença. Diferente do encontrado em populações adultas, em LES juvenil, o SLICC 12 foi melhor na doença inicial. Em um estudo brasileiro com LESJ, também foi demonstrado que um escore mais elevado do SLICC-ACR se associa a uma doença mais grave e à presença de danos. As possíveis desvantagens do SLICC-ACR foram a perda de representatividade de manifestações cutâneas e neuropsiquiátricas que o SLICC-12 trazia. Embora a exclusão de manifestações raras não faça diferença em estudos populacionais, elas podem retardar a classificação de alguns pacientes. Muitos estudos mostraram que os pacientes frequentemente não preenchem os três sets de critérios, o que pode sugerir uma heterogeneidade de manifestações; isso pode ser mais importante no LESj e em alguns casos

iniciais. O grande número de critérios continua a ser uma desvantagem, especialmente em comparação com os critérios ACR-97. Desse modo, a aplicação de diferentes sets de critérios pode melhorar a identificação de pacientes. Os critérios do ACR são descritos em 22 itens, com apenas três exclusões, os SLICC 12 são 42 itens, com 11 critérios e 10 exclusões. Os SLICC-ACR tem 26 itens, com uma estrutura distinta dos demais, e cada manifestação tem pesos diferentes de acordo com a sua especificidade. Essas diferenças tornam mais difícil a sua aplicação, mas a grande disponibilidade de computadores e aplicativos de smartphones facilita as coisas. A simplicidade se perde, mas ganha-se em acurácia científica (22). Um problema único associado aos novos critérios é a impossibilidade de classificação de pacientes com FAN negativo. Em um estudo em uma coorte de inserção europeia com 1.137 pacientes, 1.049 (92.3%) tinham FAN positivo, 71 (6.2%) eram FAN negativos e dentre esses, 17 tinham apenas anticorpos anticitoplasma. Os pacientes com FAN negativos eram mais velhos, brancos e usavam mais corticóides antes ou depois da inserção na coorte. O LES com FAN negativo é raro, e geralmente ocorre em formas menos graves, mas existem relatos de pacientes com nefrite proliferativa e FAN negativo. (23)

As atualizações dos critérios são indispensáveis, à medida que o conhecimento evolui e são descobertos novos biomarcadores para a doença. O diagnóstico do Lúpus continua a ser clínico, mas os critérios podem ser usados para o diagnóstico, desde que se conheçam as suas limitações.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Yazdany, J: Definition and Classification of Lupus and Lupus-Related Disorders in Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes 9th Ed (2019) chapter 2, pags 15-22
- 2- Cohen AS, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus in Bull Rheum Dis. 1971;21:643–648.
- 3-Tan E.M et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus in Arthritis & Rheum 1982 Nov 25 (11) pag 1271-7
- 4- Levin RE et al: A Comparison of the sensitivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus in Arthritis & Rheum 1984 may 27 (15) pag 530-8
- 5-Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus letter. Arthritis & Rheum. 1997;40:1725.
- 6- Petri M, et al.: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64:2677–2686.
- 7- Ines L et al: Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort in Arthritis Care Res (Hoboken) 2015 Aug;67(8):1180-5.
- 8-Amezcu-Guerra, LM et al: Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics and the 1997 American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus in a real-life scenario in Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Mar;67(3):437-41
- 9 Hartman EAR et al: Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis in Autoimmun Ver 2018 Mar;17(3):316-322.
- 10- LOW, E.S.H et al: Comparing the 1997 update of the 1982 American College of Rheumatology (ACR-97) and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC-12) criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) classification: which enables earlier classification of SLE in an urban Asian population? In Lupus 2019 Jan;28(1):11-18.
- 11- Aringer M et al: European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. in Arthritis & Rheum Vol. 71, No. 9, September 2019, pp 1400–1412
- 12- Pons Estel GJ et al: Applying the 2019 EULAR/ACR lupus criteria to patients from an established cohort: a Latin American perspective in RMD Open 2020 Jan;6(1)
- 13- Adamichou, C. et al: In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. in Ann Rheum Dis 2020 Feb;79(2):232-241.
- 14- Magallares, B et al: Assessment of EULAR/ACR-2019, SLICC-2012 and ACR-1997 Classification Criteria in SLE with Longstanding Disease in J Clin Med 2021 May 28;10(11):2377
- 15- Whittall Garcia, LP et al: New EULAR/ACR 2019 SLE Classification Criteria: defining ominosity in SLE in Ann Rheum Dis 2021 Jun;80(6):767-774.
- 16- Johnson, SR et al: Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities in Ann Rheum Dis 2020 Oct;79(10):1333-1339
- 17- Guavita-Navarro et al: Comparison of the sensitivity of the EULAR / ACR 2019 and SLICC 2012 classification criteria in a Colombian population with systemic lupus erythematosus. in J Transl Autoimmun 2021 Nov 10;4
- 18- Selvananda S et al: Performance of the 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus in a multiethnic Malaysian cohort. In Int J Rheum Dis. 2022 Feb;25(2):131-139.
- 19-Fonseca AR et al: Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. In Adv Rheumatol 2019 May 15;59(1):20.
- 20- Batu ED et al: The Performances of the ACR 1997, SLICC 2012, and EULAR/ACR 2019 Classification Criteria in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. in J Rheumatol 2021 Jun;48(6):907-914.
- 21- Pitta AC et al: The new 2019-EULAR/ACR classification criteria specific domains at diagnosis can predict damage accrual in 670 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. in Lupus 2021 Dec;30(14):2286-2291
- 22- Aringer M et al: New Classification Criteria for SLE. In Curr Opin Rheumatol. 2020 nov; 32 (6) 590-6
- 23- Choi M.T et al: Antinuclear Antibody–Negative Systemic Lupus Erythematosus in an International Inception Cohort in Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 July; 71(7): 893–902.



PASSA

UM

CAFÉ

&

BOA

LEITURA



**LICIA MARIA HENRIQUE DA MOTA**

Médica reumatologista, CRM-DF: 11149

Doutora em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Professora do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas e Programa de Patologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília

Membro da Comissão Científica e da Comissão de Artrite Reumatoide da SBR

Diretora Científica da Sociedade de Reumatologia de Brasília

OS DESAFIOS DA MEDICINA NA ERA DA HIPERCONNECTIVIDADE

Vivemos hoje na Era da Informação, um termo utilizado para se referir à realidade tecnológica como mediadora das relações humanas e do diálogo entre máquinas, estas últimas cada vez mais autônomas. Uma das características mais marcantes dessa nova realidade é a hiperconectividade, ou seja, o fato de estarmos todos conectados praticamente em tempo integral.

Somos hoje 8 bilhões de indivíduos no planeta, mais de 5 bilhões de nós usuários da internet, o Homo connexus. O tempo médio de conexão diária, mundialmente, é de cerca de 6 horas e 30 minutos e vem aumentando gradualmente nos últimos anos. No Brasil, um dos campeões mundiais de hiperconectividade, o tempo médio de conexão é superior a 10 horas ao dia. Descontadas as horas de sono, o brasileiro passa grande parte do seu dia conectado a algum dispositivo com acesso à internet.

São incontáveis os benefícios que a tecnologia da saúde nos proporciona, incluindo informação abundante e mais acessível, avanços imensuráveis, como a telessaúde, diagnósticos mais precisos, aprendizado de máquina e inteligência artificial. Entramos de vez no século do uso continuado dos wearable devices (dispositivos vestíveis), da utilização de aplicativos que permitem análise de parâmetros fisiológicos, gestão de hábitos como alimentação e atividade física e até planos de cuidado acessíveis 24 horas por dia.

Mas, além das múltiplas benesses, a Era da Informação também nos confronta com grandes desafios. O maior acesso à informação por parte do paciente tem impacto no seu comportamento e em sua relação com o médico. Nem todas as fontes de informação disponíveis online são confiáveis. Se, por um lado, o conhecimento é importante para o avanço da Medicina e da relação médico-paciente, informação inadequada pode ser extremamente prejudicial. São necessárias adaptações na postura e na forma de comunicação.

A relação médico-paciente é pautada pela boa-fé. O médico deve manter um canal de comunicação com o seu paciente, que pode ser o número de telefone do consultório, o número pessoal ou um e-mail, por exemplo. Quanto à questão do contato fora do horário comercial, considerando as nuances da relação médico/paciente, isso depende essencialmente do tipo de atividade prestada pelo médico.

É recomendado que especialistas em áreas de atuação que possam resultar em problemas de urgência e emergência devem, em seu contrato de prestação de serviços, disponibilizar um contato pessoal ou fazer claramente a orientação de que, em situação de urgência ou emergência, o paciente deve dirigir-se ao local mais próximo de atendimento e, posteriormente, entrar em contato com o profissional pela via fornecida (contato do consultório, em horário comercial, por exemplo). Para médicos que realizem apenas consultas eletivas e que não realizam procedimentos de urgência ou emergência, não haveria a necessidade, a priori, de oferecer disponibilidade continuada.

Embora não exista, até o presente momento, parecer do Conselho Federal de Medicina que determine ao médico fornecer seu número particular de telefone ao paciente, muitos médicos optam por fazê-lo, a fim de facilitar o acesso e a rápida comunicação. Na prática, independente da especialidade, a comunicação paciente-médico tem ocorrido de forma cada vez mais frequente por telefone pessoal ou por aplicativos de mensagens (WhatsApp, Telegram, Facebook Messenger, Instagram Direct, Imessage, Signal, Dust, Wickr Me, entre outros), o que, em um cenário de hiperconectividade tanto do prestador quanto do usuário ocasiona uma disponibilidade praticamente contínua e ininterrupta do médico ao paciente.

Mensagens são enviadas pelo paciente a qualquer momento, do dia ou da noite, em dias úteis ou em feriados e finais de semana, não poupando inclusive o período de férias do médico. Há a clara expectativa por parte do paciente de que as solicitações sejam respondidas com a mesma velocidade com que são enviadas, em tempo real, e isso gera no médico a ansiedade de atender prontamente à contingência. Esse comportamento faz parte da cultura (ou contracultura) do imediatismo, da percepção de que tudo tem que ser para agora, de uma ânsia crescente por ter coisas e resolver todos os problemas (independente da relevância ou urgência) de forma imediata.

Não há dúvidas de que a disponibilidade e a resposta imediata do médico são essenciais em situações de urgência e emergência. Ao escrever essa reflexão sobre os desafios da Medicina na era da



hiperconectividade, busquei artigos científicos que avaliassem a categorização das mensagens enviadas em urgentes ou não, mas não encontrei estudo algum que avaliasse o tema.

Na ausência de dados publicados, tomando por base minha própria prática clínica e experiência com disponibilidade continuada (e hiperconectividade), grande parte das mensagens que são enviadas por meus pacientes não apresenta qualquer critério de urgência. Recebo mensagens tarde da noite, durante a madrugada, aos finais de semana e durante minhas férias com resultados de exames solicitados eletivamente (que deveriam, a princípio, ser apresentados na próxima consulta, e não enviados previamente), pedidos de relatórios e receitas (que poderiam e deveriam ser requeridos durante o horário comercial, de preferência pelo contato disponibilizado

de meu consultório e de minha secretária), pedidos de indicações de outros especialistas (para o próprio paciente, para amigos, para familiares...), além de uma série de outras solicitações anedóticas (dicas de viagem, de cabeleireiros, de lojas de roupas, etc).

Tenho percebido uma demanda crescente enviadas através de áudios extremamente longos (mais de 10 minutos, eu os chamo de PodCasts) e de “consultoria” sobre artigos, notícias e vídeos postados em mídias sociais. São mensagens do tipo: “Doutora, gostaria de ouvir sua opinião sobre este vídeo que me enviaram. Procede?”, acompanhadas de vídeos de até meia-hora de duração. Para poder dar uma resposta ao paciente, é necessário dispensar, portanto, ao menos 30 minutos do meu horário para assistir ao material enviado e, assim, poder emitir algum parecer sobre o assunto.

Estar permanentemente conectado e responder de forma imediata (ou o mais rapidamente possível) às mensagens enviadas pelos pacientes é um desafio inglório. Trata-se de um plantão continuado, eterno, sem intervalos de descanso. É extremamente cansativo e exige tempo que não temos de onde tirar. Ser acordado de madrugada por uma mensagem desnecessária (qual a urgência de o paciente solicitar às 0h30 o contato de um cirurgião plástico para planejar um procedimento estético?), aumenta a chance de exaustão e comprometimento de saúde física e mental do prestador. Muito importante, a hiperconexão gera a chance real de erro médico - avaliar páginas e páginas de exames pelo celular, de forma apressada, enquanto se realiza outra atividade e orientar alguma conduta é, no mínimo, arriscado, para o médico e para o paciente.

Como resolver a situação? Como aproveitar a possibilidade de acesso rápido do paciente ao médico, e todos os benefícios da modalidade de comunicação em tempo real, sem comprometer a vida pessoal e a saúde do médico e a qualidade da assistência? Como estabelecer a fronteira entre o útil/essencial e o desnecessário/potencialmente danoso? Como priorizar mensagens que realmente são urgências/emergências dentro do grande volume de solicitações recebidas?

A resposta para essa pergunta ainda não está definida. Estabelecer limites, separar o contato pessoal do contato profissional, utilizar o bom-senso, aplicar avisos de ausência temporária, são medidas essenciais. Monetização/remuneração pelos contatos, o que já é comum em diversos cenários, é uma possível solução para evitar os excessos e o mau uso da ferramenta.





Por muito tempo, eu prestei assistência médica em regime de hiper disponibilidade, (hiper)conectada 24 horas, 7 dias por semana. Ao longo dos anos, percebi que é essencial estabelecer limites, tanto para os pacientes quanto para mim. Hoje, embora muito disponível, deixo claro para os pacientes que as mensagens devem ser enviadas, preferencialmente, em horário comercial. No período noturno, após um determinado horário, deixo meu celular no modo silencioso. Solicitações enviadas tarde da noite ou de madrugada são respondidas pela manhã. Se a comunicação deveria ter sido enviada para a secretária, eu reforço na resposta, de forma educada, mas firme, que, da próxima vez, o destinatário deve ser outro.

Um desafio especialmente difícil foi estabelecer as férias como momento necessário de desconexão. Embora eu sempre comunique previamente aos pacientes o período em que estarei ausente por motivo de férias, disponibilizando o contato pessoal do médico que me substituirá durante o intervalo, as mensagens durante meus dias de descanso são rotina: “Doutora, eu sei que você está de férias, mas eu preciso falar urgentemente” (mais uma vez, a maior parte das “urgências” apresentava caráter completamente eletivo).

Embora incomodada com a intrusão, eu acabava respondendo, o que claramente reforçava o comportamento do paciente de considerar que meu aviso de férias era uma mera formalidade e não

precisava ser respeitado. Hoje, a partir do momento em que eu ativo meu aviso de férias e deixo disponível o contato de outro colega para atender a qualquer solicitação, eu não retorno mais mensagens profissionais, até o final das férias. Fico tranquila sabendo que o paciente estará adequadamente assistido durante meu período de descanso. Precisei trabalhar bastante o estabelecimento de limites, mas hoje tenho a generosidade de me permitir um justo e necessário período de desconexão, para retornar com a bateria recarregada para a assistência presencial e o desafio da hiperconectividade.

É muito interessante o fato de que, quando dou retorno às mensagens após as férias, percebo que a maior parte dos pacientes não chegou nem a contactar o colega que estava disponível. Quando eu respondo, informando que retornei do meu período de descanso e que espero que o colega indicado por mim tenha resolvido a demanda, é comum receber a seguinte mensagem: “Eu nem cheguei a contactar o outro médico, Doutora. Não era urgência”. Tenho percebido que, à medida que reforço essa conduta, as mensagens durante as férias vão ficando menos frequentes. Limites e bom senso.

A Medicina vai continuar evoluindo, as informações se multiplicando, as formas de conexão se ampliando. Mas alguns pilares permanecerão imutáveis.

A supervisão e o aconselhamento de um médico para questões de saúde seguirão sendo a forma essencial de prevenir e tratar doenças. A relação médico-paciente, presencialmente ou online, será sempre baseada em princípios e valores como atenção, sensibilidade, compaixão, devoção, justiça, sigilo, beneficência, autonomia. Há, no entanto, que se considerar os limites do humanamente possível e as consequências da hiperconexão e da hiper disponibilidade como possíveis fatores de adoecimento do prestador e de erro médico. O equilíbrio entre essas variáveis é fator indispensável na interação do binômio médico- paciente é essencial para o sucesso terapêutico.



AGORA, MAIS É POSSÍVEL

CONTROLE ABRANGENTE DA DOENÇA COM MENOS CORTICOSTEROIDES

VS. SOMENTE A TERAPIA PADRÃO † 1-8



DADOS DE 4 ANOS DO ESTUDO
DE EXTENSÃO DE LONGO PRAZO¹

O 1º E ÚNICO INIBIDOR DE IFN-1 PARA O TRATAMENTO DE LES*

Saphnelo[®] (anifrolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave positivo para autoanticorpos, em adição à terapia padrão.³

SAPHNELO[®] (anifrolumabe) solução para diluição para infusão intravenosa. **Indicações:** SAPHNELO[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) moderado a grave, positivo para autoanticorpos, em adição à terapia padrão. **Contraindicações:** SAPHNELO[®] é **contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um de seus excipientes listados em Identificação do Medicamento - Composição, Cuidados e Advertências:** hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia. Foram relatadas após a administração de SAPHNELO[®]. Se ocorrer reação grave relacionada à infusão ou hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia), a administração de SAPHNELO[®] deve ser imediatamente interrompida e terapia adequada deve ser iniciada. Infecções: SAPHNELO[®] aumenta o risco de infecções respiratórias e herpes zoster (foram observados eventos de herpes zoster disseminado). Devido ao seu mecanismo de ação, SAPHNELO[®] deve ser usado com cautela em pacientes com infecções críticas, histórico de infecções recorrentes ou fatores de risco conhecidos para infecção. O tratamento com SAPHNELO[®] não deve ser iniciado em pacientes com qualquer infecção clinicamente significativa até a infecção ser resolvida ou adequadamente tratada. Se um paciente desenvolver uma infecção ou não estiver respondendo à terapia padrão, monitorar o paciente cuidadosamente e considerar interromper a terapia com SAPHNELO[®] até a resolução da infecção. Imunização: antes de iniciar a terapia com SAPHNELO[®], considerar a conclusão de todas as imunizações apropriadas de acordo com as diretrizes atuais de imunização. Evitar o uso concomitante de vacinas vivas ou atenuadas em pacientes tratados com SAPHNELO[®]. Grupos de pacientes excluídos de estudos clínicos: o anifrolumabe não foi estudado em associação com outras terapias biológicas, incluindo terapias dirigidas às células B. Portanto, o tratamento com anifrolumabe não é recomendado em associação com terapias biológicas. O anifrolumabe não foi estudado em pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central ou com nefrite lúpica ativa grave. Malignidades: o impacto do tratamento com SAPHNELO[®] no desenvolvimento potencial de malignidades é desconhecido. Estudos em pacientes com histórico de malignidades não foram realizados. Deve-se considerar o benefício-risco individual em pacientes com fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento ou recidiva de malignidades. Deve-se ter cautela ao se considerar continuar a terapia com SAPHNELO[®] em pacientes que desenvolvem malignidades. Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: SAPHNELO[®] não tem ou tem influência desprezível sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Gravidez: Categoria B: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação: não se sabe se o anifrolumabe é excretado no leite materno. O risco para o lactante não pode ser excluído. Deve-se tomar a decisão entre descontinuar ou a amamentação ou a terapia com SAPHNELO[®], levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe. Fertilidade: não há dados sobre os efeitos de anifrolumabe na fertilidade humana. **Interações medicamentosas:** nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi realizado com SAPHNELO[®]. **Reações adversas:** infecções das vias aéreas superiores e bronquite são muito comuns; hipersensibilidade e reações relacionadas à infusão são comuns; reação anafilática foi um evento incomum. Posologia: a dose recomendada de SAPHNELO[®] é 300 mg, administrada por infusão intravenosa ao longo de um período de 30 minutos, a cada 4 semanas. Apresentação: solução para diluição para infusão de 300 mg/2 mL (150 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 20 mL da solução. **USO ADULTO. VIA INTRAVENOSA. RESTRIÇÃO DE VENDA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. www.astrazeneca.com.br. Reg. MS-1.1618.0296.001-8 (SPH_SPH005_min).

[†]O controle da doença foi definido como resposta na Semana 52 com o uso de BICLA, que mede a atividade do LES e requer pelo menos um nível de melhora em todos os sistemas de órgãos moderada ou gravemente afetados, sem envolvimento de novos órgãos, sem piora da atividade da doença, sem descontinuação do tratamento e sem uso de medicação restrita. BICLA: Avaliação de Lúpus Composto baseado no Grupo de Avaliação de Lúpus das Ilhas Britânicas (BILAG); dsDNA: DNA de fita dupla; IFN-1: interferon tipo I. **Referências:** 1.Kalunian KC, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(2):253-265. 2.Mullard A. FDA approves AstraZeneca's anifrolumab for lupus. *Nature Reviews Drug Discovery* 20, 658 (2021) 3.Saphnelo[®](anifrolumabe). Bula do Produto. ANVISA. 4.Morand EF, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. 5.Ohmura K. Which is the best SLE activity index for clinical trials? *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):20-28. 6.Morand E, et al. Comprehensive Efficacy of Anifrolumab Across Organ Domains in Patients with Active SLE: Pooled Data from 2 Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). 7.Isenberg D, et al. Novel stringent outcome measures applied to the phase 2 and 3 anifrolumab trials. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(suppl 1):586-587. 8.Mikdashi J, et al. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):163.


Saphnelo[®]
(anifrolumabe)
Uso intravenoso 300 mg/frasco


INFOMED
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578


SAG
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578


AstraZeneca

Espaço para o código BR



AS MUITAS FACES DA DOR MERECEM UM OLHAR ESPECIAL



TEMOS UM CENTRO DE INFUSÃO
PARA CHAMAR DE SEU!

Medicamentos endovenosos, imunobiológicos corticoides e outras medicações.

PACIENTE E MÉDICO ENCAMINHADOR, NOSSA MISSÃO É **ALIVIAR** VOCÊ.



Asa Sul
Taguatinga



Conheça nosso
time de especialistas



INSTITUTO
CV REUMATOLOGIA