

Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide

Ivânio Alves Pereira¹, Licia Maria Henrique da Mota², Boris Afonso Cruz³, Claiton Viegas Brenol⁴, Lucila Stange Rezende Fronza⁵, Manoel Barros Bertolo⁶, Max Victor Carioca de Freitas⁷, Nilzio Antônio da Silva⁸, Paulo Louzada-Junior⁹, Rina Dalva Neubarth Giorgi¹⁰, Rodrigo Aires Corrêa Lima¹¹, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro¹²

RESUMO

Objetivo: Elaborar recomendações da Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) para o manuseio das comorbidades em artrite reumatoide (AR). **Métodos:** Revisão da literatura e opinião de especialistas da Comissão de AR da SBR. **Resultados e conclusões:** Recomendações: 1) Diagnosticar e tratar precoce e adequadamente as comorbidades; 2) O tratamento específico da AR deve ser adaptado às comorbidades; 3) Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) são preferidos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica; 4) Em pacientes com AR e *diabetes mellitus*, deve-se evitar o uso contínuo de dose cumulativa alta de corticoides; 5) Sugere-se o uso de estatinas para manter níveis de LDL menor que 100 mg/dL e índice ateroesclerótico menor que 3,5 em pacientes com AR e comorbidades; 6) A síndrome metabólica deve ser tratada; 7) Recomenda-se a realização de exames para a investigação de aterosclerose subclínica; 8) Maior vigilância para um diagnóstico precoce de neoplasia oculta; 9) Medidas de prevenção para trombose venosa são sugeridas; 10) Recomenda-se a realização de densitometria óssea em pacientes com AR acima de 50 anos, e naqueles com idade menor com corticoide maior que 7,5 mg por mais de três meses; 11) Pacientes com AR e osteoporose devem evitar quedas, e devem ser aconselhados a aumentarem a ingestão de cálcio, aumentarem a exposição solar e fazerem atividade física; 12) Suplementação de cálcio e vitamina D é sugerida. A utilização de bisfosfonatos é sugerida para pacientes com escore T menor que -2,5 na densidade mineral óssea; 13) Recomenda-se equipe multidisciplinar, com participação ativa do médico reumatologista no tratamento das comorbidades.

Palavras-chave: artrite reumatoide, comorbidades, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, dislipidemia.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica que tem como característica principal a presença

de poliartrite crônica simétrica de grandes e pequenas articulações. Apesar do envolvimento musculoesquelético típico, essa é uma enfermidade sistêmica que pode acometer vários órgãos, como pulmão, olho e vasos sanguíneos. Essa condição

Recebido em 22/04/2012. Aprovado, após revisão, em 07/05/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Sociedade Brasileira de Reumatologia - SBR.

1. Professor da Disciplina de Reumatologia, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL; Chefe do Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina – HU-UFSC
 2. Professora Colaboradora de Clínica Médica e do Serviço de Reumatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – FM-UnB; Doutora em Ciências Médicas, FM-UnB
 3. Mestre em Epidemiologia; Chefe do Serviço de Reumatologia, BIOCOR Instituto
 4. Professor-Adjunto do Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS; Coordenador do Ambulatório de Artrite Reumatoide do Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
 5. Médica-Assistente do Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná – HC-UFPR; Ex-fellow do Serviço de Reumatologia, Hospital Geral AKH, Áustria
 6. Professor e Coordenador da Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp
 7. Professor-Adjunto da Disciplina de Imunologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – FM-UFC
 8. Professor Titular, Universidade Federal de Goiás – UFG
 9. Professor Livre-Docente (Associado), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP
 10. Médica-Chefe da Seção de Diagnóstico e Terapêutica do Serviço de Reumatologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE-FMO
 11. Reumatologista; Chefe do Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário de Brasília da UnB
 12. Professor-Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – FCM-UERJ
- Correspondência para: Ivânio Alves Pereira. Av. Rio Branco, 448 – sala 306. CEP: 88015-200. Florianópolis, SC, Brasil. E-mail: ivaniorumato@gmail.com

causa grande impacto social e econômico, considerando as deformidades articulares irreversíveis e o significativo declínio na capacidade funcional dos pacientes acometidos.¹

Nos últimos anos, maiores conhecimentos sobre a patogênese da doença e o reconhecimento de alvos terapêuticos permitiram a inserção de novas drogas modificadoras do curso da doença (DMCD), incluindo as DMCD biológicas.^{2,3} Além disso, novas estratégias de manejo da AR foram sugeridas, como utilização de DMCD desde a fase inicial da doença, avaliações mais frequentes dos pacientes, mudanças ou ajustes da terapêutica com base em escores objetivos de avaliação da atividade da doença e busca de remissão clínica ou, quando a remissão não é possível, baixa atividade da doença. Essas mudanças de conduta resultaram em melhor prognóstico para os pacientes com diagnóstico de AR.⁴

Apesar das marcantes conquistas do tratamento da AR, a mortalidade entre os pacientes continua superior à da população geral, e não houve mudanças significativas nos últimos anos.⁵

Indivíduos com diagnóstico de AR têm maior chance de apresentar outras doenças associadas, como as de etiologia autoimune,^{6,7} e comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e *diabetes mellitus* (DM).⁸⁻¹⁴ O entendimento e o manejo adequado das comorbidades em pacientes com AR é fundamental, já que essas doenças contribuem para o risco cardiovascular aumentado e para a maior mortalidade observada nesse grupo.¹⁵

O presente documento tem o objetivo de elaborar recomendações para o diagnóstico e o manejo de comorbidades em pacientes com AR, com enfoque nas condições que ocorrem mais frequentemente. A finalidade deste texto é a de sintetizar a posição atual da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) sobre o tema, com o objetivo de orientar os médicos brasileiros, em especial os reumatologistas, sobre o diagnóstico e o manejo das comorbidades em pacientes com AR no Brasil.

MÉTODO DA ELABORAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES

O método de elaboração das recomendações incluiu a revisão da literatura e a opinião de especialistas membros da Comissão de Artrite Reumatoide da SBR. O levantamento bibliográfico abrangeu publicações das bases MEDLINE, SciELO, PubMed e EMBASE até fevereiro de 2012. As recomendações foram escritas e reavaliadas por todos os participantes durante múltiplas rodadas de questionamentos e correções realizadas via internet.

Hipertensão arterial sistêmica

A HAS é um dos principais fatores de risco modificáveis para doença cardiovascular em pacientes com AR. É uma patologia importante e frequente e está associada ao desenvolvimento de aterosclerose subclínica. Sua prevalência é alta, variando de 53%–73%, de acordo com alguns estudos publicados.¹⁴⁻¹⁶ Panoulas *et al.*¹⁴ encontraram uma frequência de 70,5% de hipertensos em sua amostra, enquanto Gonzalez *et al.*¹⁶ encontraram uma frequência de 52% na população estudada. Apesar dessa alta frequência, a HAS na AR tem sido menos diagnosticada e tratada (13,2% *versus* 21%–23% na população sem AR).¹⁴⁻¹⁶

Os mecanismos responsáveis pelo aparecimento de HAS em pacientes com AR não estão esclarecidos, mas alguns fatores clássicos estão associados com HAS na população com AR, como obesidade, sedentarismo e uso de medicações.¹⁵ O uso de glicocorticoide por período maior que seis meses e em dose maior que 7,5 mg/dia está associado à HAS nos pacientes com AR.¹⁷ Da mesma forma, pode haver aumento dos níveis pressóricos secundário ao uso de leflunomida e ciclosporina em pacientes com AR.¹⁸⁻²⁰ Fatores inerentes à doença, como a inflamação sistêmica da AR, também podem contribuir para o aparecimento de HAS nesses pacientes. A AR cursa com maior expressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) 1 e 6, aumento da expressão de moléculas de adesão, do receptor de angiotensina II tipo 1, da endotelina e menor expressão de óxido nítrico, e esse desequilíbrio pode contribuir para a HAS.¹⁵

Em relação ao tratamento da AR, sabe-se que o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) atenua o efeito anti-hipertensivo dos diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA).²¹ Também é importante saber que a combinação de AINEs com diurético e IECA ou BRA determina maior chance de insuficiência renal, em particular nos pacientes idosos e naqueles que estejam em condições de perda de volume intravascular, como cirrose hepática, insuficiência cardíaca, hipoalbuminemia e desidratação. Devido aos efeitos benéficos em nível endotelial, e por interferirem menos no metabolismo dos carboidratos e causarem menos dislipidemia, IECA ou BRA são preferidos como terapia inicial no tratamento da HAS em pacientes com AR, em vez de betabloqueadores e diuréticos.¹⁵ No tratamento de pacientes com AR e HAS, devemos, se possível, evitar o uso concomitante de AINEs e/ou dose alta de corticoides.²²

Diabetes mellitus

A associação entre AR e resistência insulínica está bem-documentada. Por outro lado, há poucos estudos que analisam o risco de desenvolvimento de DM em pacientes com AR.^{12,23,24} Um estudo recente de 48.718 pacientes com AR *versus* 40.346 com psoríase ou artrite psoriásica e 44.2033 controles mostrou que o risco de DM tipo 2 foi maior em pacientes com AR comparado ao grupo-controle, com HR 1,5 (95% IC 1,4–1,5).²³

Da mesma forma, Han *et al.*²⁵ demonstraram que doenças cardiovasculares e seus fatores de risco, bem como o DM tipo 2, foram mais comuns nos pacientes portadores de AR. É sabido que a utilização de corticoides em pacientes com AR pode interferir de forma negativa na sensibilidade à insulina em pacientes com AR,²⁶ e que o tratamento da inflamação sistêmica da AR pode determinar efeito benéfico, especialmente com o uso de hidroxicloroquina e anti-TNF.^{27–29}

Estudos também mostram que a prevalência de DM tipo 1 é maior em pacientes portadores de AR, especialmente o subgrupo que apresenta o anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) positivo. Esse risco pode ser atribuído a um alelo em comum para as duas doenças, agindo como um fator de risco em comum na patogênese de ambas. Liao *et al.*³⁰ demonstraram, ao avaliar 1.419 pacientes com AR, que a presença do alelo PTPN22 é comum à AR e ao DM tipo 1, relacionando-se à coexistência das doenças. No entanto, a associação foi significativa apenas para os portadores de AR com o anticorpo anti-CCP positivo.

Sugere-se evitar o uso contínuo de dose cumulativa alta de corticoides em pacientes com AR e DM concomitante, e que estratégias sejam implementadas para um controle efetivo da inflamação sistêmica da doença, considerando que algumas evidências sugerem um efeito benéfico do tratamento da AR no controle do DM.^{27–29}

Dislipidemia

A dislipidemia encontrada em pacientes com AR caracteriza-se pela presença de níveis reduzidos de colesterol HDL e aumento da relação colesterol total (CT/HDL).^{31–34} O aparecimento desse padrão pode preceder o início das manifestações articulares da doença e pode estar relacionado a alterações inflamatórias secundárias à doença.^{33,34}

Acredita-se que os níveis de colesterol total, e em especial o HDL, possam diminuir com a atividade da doença, e que essa redução esteja relacionada com os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α .^{31,33}

É sabido que o próprio tratamento da AR já seja capaz de interferir no perfil lipídico dos pacientes.^{35–38} Os AINEs não

parecem exercer efeitos nos níveis dos lipídios.³⁹ O efeito dos corticoides no aumento dos níveis de CT e LDL foram amplamente documentados, embora seu uso em pacientes com AR não tenha sido associado, até o momento, ao aumento do risco cardiovascular.⁴⁰ A ciclosporina parece ter efeito deletério sobre os níveis de colesterol, enquanto os antimaláricos têm um efeito positivo na diminuição dos níveis séricos de CT e triglicérides.⁴¹ O tratamento com outras DMCD e com os agentes biológicos, como as drogas da classe dos anti-TNF e principalmente com o antagonista do receptor de IL-6 (tocilizumabe), determinam controle da inflamação e aumento dos níveis previamente reduzidos de HDL e CT associados com inflamação, sem maiores interferências no índice aterosclerótico (CT/HDL) e sem aumento dos eventos clínicos cardiovasculares até o momento.^{42–45}

Interessante vemos que o uso de drogas do grupo das estatinas exercem não apenas efeitos hipolipemiantes em pacientes com AR, mas determinam redução dos escores de atividade da doença em AR. Espera-se o resultado do estudo TRACE RA (*Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis*) (<http://www.dgoh.nhs.uk/tracera>), que está em andamento e envolverá cerca de 4.000 pacientes com AR. Esse estudo poderá definir o papel das estatinas no controle da inflamação e na redução do risco cardiovascular em pacientes com AR.⁴⁶

Aterosclerose

Pacientes com AR apresentam maior prevalência de disfunção endotelial,^{47,48} avaliada por estudos de ultrassom braquial, e essa é a primeira evidência do início do processo aterogênico, em que encontramos a presença de rigidez arterial. Em relação aos exames não invasivos que demonstram a presença de aterosclerose subclínica, estudos confirmam que aterosclerose carotídea com presença de placas é frequente,⁴⁹ assim como maior escore de cálcio coronariano na angiotomografia computadorizada de artérias coronárias.⁵⁰

A prevalência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é maior nos pacientes com AR.^{51,52} Essas condições determinam menor sobrevida e maior mortalidade aos pacientes com AR. Em relação à doença coronariana, devemos lembrar que a prevalência de sintomas anginosos é menos frequente nos pacientes com AR, o que faz com que não seja raro que esses indivíduos apresentem morte súbita ou infarto do miocárdio silencioso.⁵¹

Embora o tratamento da AR reduza a chance de infarto do miocárdio, em particular com uso de metotrexato (MTX) e

anti-TNF,⁵³⁻⁵⁵ deve ficar claro que tratar comorbidades como DM tipo 2, dislipidemia e HAS nesses pacientes é importante.

Em indivíduos com AR que tenham doença coronariana, antecedente de IAM ou ICC, deve-se evitar o uso indiscriminado e por tempo prolongado de AINEs, em particular o uso dos AINEs seletivos para a ciclo-oxigenase 2, considerando maiores mortalidade e risco de hospitalização por infarto do miocárdio e ICC descompensada. Dentre os AINEs, o risco de infarto do miocárdio e outros eventos cardiovasculares parece ser menor com o uso de naproxeno.^{56,57}

Outro aspecto é a cessação do tabagismo nos pacientes com AR. Sabe-se que o tabagismo, além de determinar maior risco de doença cardiovascular, aumenta a chance do aparecimento de AR em pessoas que tenham predisposição genética, aumenta a gravidade do quadro articular e está associado a manifestações extra-articulares da doença.⁵⁸ Além disso, indivíduos fumantes com AR têm menor resposta clínica ao uso de drogas antirreumáticas como o MTX ou uso de agentes biológicos anti-TNF.⁵⁹

Síndrome metabólica

Embora não haja definição universalmente aceita, a síndrome metabólica (SM) é caracterizada pelo agrupamento de manifestações clínicas que incluem obesidade centralmente distribuída, níveis reduzidos de HDL colesterol, níveis elevados de triglicérides, aumento da pressão arterial e hiperglicemia. Atualmente, as definições mais aceitas são a da Federação Internacional de Diabetes (IDF), a do Programa Educacional de Tratamento do Colesterol do Adulto (NCEP ATP III) e a da Organização Mundial de Saúde (OMS).⁶⁰⁻⁶²

Essa síndrome representa uma associação de condições que têm em comum a resistência insulínica e o aumento da gordura abdominal, que está intimamente ligada à inflamação.⁶³ Tal relação com a inflamação pode justificar a maior prevalência de SM em pacientes com AR,^{9,64-67} e a maior atividade da doença encontrada nos pacientes com AR que apresentam SM.⁶⁶⁻⁶⁸ Dessein *et al.*⁶⁹ demonstraram prevalência de SM entre 14%–19% dos pacientes com AR, e dois outros estudos não demonstraram maior prevalência de SM em pacientes com AR.^{68,70} A presença de SM na população sem AR está associada a maior chance de evento cardiovascular e maior mortalidade em geral.⁷¹

Na população com AR não existem estudos que pesquisaram a maior prevalência de infarto do miocárdio ou AVC associado a SM,⁷² mas a presença de calcificação coronariana, um teste diagnóstico que aumenta a chance de evento cardiovascular, associou-se à SM nessa população.⁶⁵ O papel das

DMCD na prevalência da SM em pacientes com AR não está definido, com resultados não concordantes em relação ao MTX. Toms *et al.*⁷³ mostraram menor prevalência de SM em pacientes idosos em uso de MTX; por outro lado, uma subanálise do estudo CARRE não confirmou esses resultados.¹³

Trombose venosa e embolia pulmonar

Entre os eventos vasculares não cardíacos com maior probabilidade de ocorrer na AR destacam-se a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP).^{74,75} A incidência dessas comorbidades pode estar associada a fatores de risco clássicos que afetam a população em geral, e a aspectos específicos da AR.⁷⁴⁻⁷⁶

De modo geral, menor mobilidade, como consequência das lesões articulares, internações que podem determinar repouso prolongado no leito, idade mais avançada da maioria dos pacientes artríticos, compressão do sistema venoso adjacente a uma articulação com derrame articular volumoso e obesidade contribuem para aumentar o risco de tromboembolismo.⁷⁴

Pacientes com AR apresentam alterações nos parâmetros de coagulação e sistema fibrinolítico.⁷⁷ Em AR é comum encontrarmos aumento na contagem de plaquetas, juntamente com marcadores de ativação de plaquetas elevadas, aumento dos níveis de marcadores de trombina, como complexos de trombina-antitrombina e fragmentos de protrombina. O aumento das citocinas pró-inflamatórias na AR associa-se a níveis elevados de fibrinogênio, fator de von Willebrand e D-dímero.^{77,78}

Ainda que os estudos de prevalência de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) em AR mostrem resultados discordantes, um importante estudo mostrou que a AR é um fator de risco para TVP e TEP.^{75,79,80} Esse estudo avaliou a incidência de TVP e TEP em pacientes com AR admitidos em hospitais nos Estados Unidos no período de 1979 a 2005. Os resultados encontrados foram que 41.000 de 4.818.000 (0,85%) pacientes com AR apresentaram TEP, comparados a 3.366.000 de 891.055.000 (0,38%) sem AR (RR = 2,25). TVP ocorreu em 79.000 de 4.818.000 (1,64%) pacientes com AR *versus* 681.000 de 891.055.000 (0,86%) sem AR (RR = 1,90). Em relação ao impacto dos diferentes tratamentos empregados em AR, os dados do Registro de Uso Biológicos da Sociedade Britânica de Reumatologia comparou a incidência de TVP e TEP entre 11.881 pacientes em uso de anti-TNF e 3.673 com DMCD não biológicos. Não houve diferença entre os diversos grupos com risco relativo global (HR = 0,8; 95% IC 0,5–1,5) na incidência de TVP e TEP.⁸¹

Um estudo retrospectivo de base populacional comparou os dados de 813 casos de AR com os da população sem AR, atendidos no período de janeiro de 1980 a dezembro de 2007. Os autores concluíram que houve maior incidência de TVP e TEP no grupo com AR (HR = 3,6).⁷⁴ Os eventos tromboembólicos foram associados a obesidade (HR = 2,2), ao uso de DMARD (exceto MTX e hidroxicloroquina) (HR = 1,9), ao uso de biológicos (HR = 2,7), ao uso de ácido acetilsalicílico (HR = 2,3) e a artroplastia recente (HR = 11,4). Por outro lado, não foram associados ao tromboembolismo venoso a positividade do fator reumatoide e do anti-CCP, o aumento da VHS, a gravidade da AR ou a presença de erosões ou nódulos subcutâneos.

Como se vê, há discordância entre esse estudo americano e o Registro Britânico de Biológicos, no qual não se encontrou associação de TEP/TVP com o uso de imunobiológicos.^{74,81}

Nos cuidados recomendados para os pacientes com AR devem ser incluídas as medidas preventivas para TEP/TVP.

Neoplasias

A ocorrência de neoplasias em pacientes com AR, em uso ou não de DMCD, em especial de drogas biológicas, é assunto de grande interesse, dado o grande impacto dessas doenças sobre a morbimortalidade dos pacientes com AR.

Os resultados dos estudos de prevalência e de risco relativo em comparação com população controle, bem como o papel do tratamento da AR (incluindo DMCD sintéticas e biológicas) no desencadeamento de neoplasias ainda são controversos.⁸²⁻⁸⁸ Estudos populacionais para coleta de dados a partir de fontes primárias são necessários para ampliar o conhecimento sobre os mecanismos da ocorrência de neoplasias em pacientes com AR.

O risco de mortalidade por causas específicas em pacientes com AR hospitalizados foi quantificado em estudo que tem como base uma coorte populacional acompanhada por um período de 20 anos.⁸⁹ Entre pacientes com AR, houve aumento no risco de morte por causas listadas em todos os capítulos da Classificação Internacional de Doenças (CID), à exceção de doenças mentais. Causas específicas de morte nesse grupo de pacientes incluíram câncer de pulmão [homens: 1,4 (1,2-1,5); mulheres: 1,6 (1,5-1,8)] e neoplasias hematopoiéticas [homens: 1,8 (1,4-2,3); mulheres: 2,0 (1,7-2,3)]. Os pacientes com AR, no entanto, foram menos propensos a morrer de neoplasias do trato gastrointestinal [homens: 0,82 (0,7-1,0); mulheres: 0,8 (0,7-0,9)].

Hemminki *et al.*⁹⁰ também relataram uma redução no risco de adenocarcinomas de cólon e reto em pacientes com AR, sugerindo que os mecanismos inflamatórios subjacentes que

atuariam como fator de risco nesses pacientes pudessem ter sido suprimidos pelo uso de medicações anti-inflamatórias.

O risco associado de neoplasias em quatro sítios específicos (linfoma, pulmão, colorretal e câncer de mama) em pacientes com AR foi avaliado em uma metanálise.⁸² Comparado com a população geral, a razão de incidência padronizada (SIR, do inglês *standardized incidence ratio*) estimada sugere que pacientes com AR apresentam aumento de duas vezes no risco de linfoma (SIR 2,08; 95% IC 1,80-2,39) e maior risco de linfoma Hodgkin que não Hodgkin. O risco de câncer de pulmão também é aumentado, com SIR 0,77 (95% IC 0,65-0,9), assim como câncer de mama (SIR 0,84; 95% IC 0,79-0,9). A SIR para todas as neoplasias foi de 1,05 (95% IC 1,01-1,09). Assim, pacientes com AR parecem ter maior risco de linfoma e de câncer de pulmão, e potencialmente menor risco de câncer de mama e colorretal, em comparação à população geral.

Outro estudo acompanhou 42.262 pacientes com AR (com internação hospitalar prévia) de 1980 a 2004 na Suécia. A SIR foi calculada para a ocorrência de neoplasias em pacientes com AR em comparação com indivíduos sem AR. Muitas neoplasias foram diagnosticadas mais frequentemente nos pacientes com AR, incluindo linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e câncer de pele, além de uma associação com tumores endócrinos (exceto tireoide). A ocorrência de tumores de cólon, reto e endométrio foi menor entre os pacientes com AR. Entre os pacientes hospitalizados após 1999, a SIR para melanoma, câncer de pele escamoso, trato digestivo superior e leucemia foi aumentada em relação aos períodos anteriores.⁸⁴

O risco de ocorrência de linfoma não Hodgkin em pacientes com doenças autoimunes foi investigado em diversos estudos, com resultados inconclusivos. Em metanálise de estudos de coorte observou-se maior risco de linfoma não Hodgkin⁸³ em pacientes com AR (SIR 3,9; 95% IC 2,5-5,9). Na AR, efeitos randômicos de SIR para linfoma não Hodgkin com DMCD sintéticos, drogas citotóxicas e agentes biológicos foram de 2,5 (95% IC 0,7-9,0), 5,1 (95% IC 0,9-28,6) e 11,5 (95% IC 3,7-26,9), respectivamente.

Os dados do Registro Sueco de Artrite Inicial (duração dos sintomas < 1 ano) mostraram que, antes do diagnóstico de AR, não foi observado aumento no risco de linfoma (OR [*odds ratio*] 0,67 [95% IC 0,37-1,23]) ou outras neoplasias (RR 0,78 [95% IC 0,70-0,88]). Durante os primeiros 10 anos após o diagnóstico de AR, o HR de desenvolvimento de linfomas foi de 1,75 (95% IC 1,04-2,96). Esses achados indicam que, de forma geral, há aumento do risco de linfoma na primeira década após o diagnóstico de AR.⁹¹

A patogênese da ocorrência de neoplasias sólidas ou hematopoiéticas nos pacientes com AR não é conhecida. A desregulação do sistema imunológico em doenças autoimunes poderia potencialmente levar ao câncer, e há evidências definitivas ligando alguns mecanismos de autoimunidade com a ocorrência de neoplasias.⁹⁰

Encontrou-se associação significativa entre os HLA-DRBI*02 e DRBI*03 com a probabilidade de ocorrência de neoplasias (OR 5,2 e 9,9, respectivamente), de forma independente da história familiar de AR e câncer ou da atividade clínica da AR. Assim, alelos HLA classe II parecem estar associados à ocorrência de neoplasias em pacientes com AR.⁹²

Embora não existam recomendações formais previamente publicadas, a Comissão de Artrite Reumatoide da SBR recomenda que, durante o acompanhamento clínico do paciente com AR, o médico esteja permanentemente atento a quaisquer sintomas que possam sugerir neoplasias, em virtude do risco aumentado, sobretudo em pacientes com formas graves e em uso de DMCD biológicas. A investigação para neoplasias em pacientes com AR deve seguir o mesmo protocolo para pacientes sem a doença, visando ao diagnóstico precoce e incluindo exames de rastreamento.

O uso de DMCD biológicas foi introduzido para o tratamento da AR há pouco mais de uma década. Desde então, a compreensão ainda incompleta dos efeitos dessa classe terapêutica e das vias inibidas suscita questionamentos sobre o perfil de segurança dessas drogas, incluindo sobre o risco de câncer.⁸⁸

Com relação aos anti-TNF, sabe-se que o TNF tem papel importante na inflamação e que pode afetar o controle do crescimento tumoral.⁸⁹

As informações disponíveis até o momento não nos permitem afirmar com exatidão que tipos de tumores são mais comuns, quais são os pacientes em uso de DMCD biológicas em risco de desenvolvimento de câncer e qual o momento da possível ocorrência do tumor. Os dados que podem ser analisados advêm de metanálises de estudos randomizados controlados e estudos observacionais, incluindo os registros de biológicos.⁸⁹

Os dados do Registro Alemão de Biológicos RABBIT, um estudo de coorte prospectivo, foram usados para investigar o risco de neoplasias novas ou recorrentes em pacientes com AR recebendo biológicos, em comparação com outras DMCD sintéticas. Não foram encontradas diferenças significativas na incidência de neoplasias em pacientes expostos ou não ao tratamento com anti-TNF e anti-IL1. O mesmo se aplica ao risco de neoplasias recorrentes. Os autores sugeriram, no entanto, que os resultados necessitavam ser validados em coortes mais amplas.⁹³

Uma recente revisão sistemática da literatura⁸⁷ incluiu todos os estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo avaliando pacientes com AR inicial que iniciaram terapia anti-TNF sem o uso prévio de DMCD (incluindo MTX), totalizando 2.183 pacientes recebendo terapia biológica e 1.236 pacientes em uso de MTX. Não houve diferença significativa quanto à ocorrência de neoplasias entre o grupo de pacientes em uso de anti-TNF e os controles. Os autores concluíram que não parece haver aumento do risco de neoplasias quando os pacientes têm o diagnóstico precoce e não recebem tratamento prévio com MTX ou outra DMCD.

A segurança dos anti-TNF em pacientes com AR também foi avaliada, com cálculo de risco estimado em metanálises com e sem ajuste por exposição.⁹⁴ Dezoito estudos randomizados envolvendo 8.808 pacientes com AR foram incluídos (tempo de tratamento médio de 0,8 ano). O tratamento com doses recomendadas de anti-TNF não aumentou o risco de morte (OR 1,39; 95% IC 0,74–2,62), de linfoma (OR 1,26; 95% IC 0,52–3,06), de câncer de pele não melanoma (OR 1,27; 95% IC 0,67–2,42) ou o desfecho composto de neoplasias não cutâneas mais melanomas (OR 1,31; 95% IC 0,69–2,48).

Em metanálise avaliando estudos que incluíram pacientes com AR em uso de etanercepte (ETP) por 12 semanas ou mais⁹⁵ foram analisados 3.316 pacientes, 2.244 dos quais receberam ETP (2.484 pacientes/ano) e 1.072 em uso de terapia controle (1.051 pacientes/ano). Neoplasias foram diagnosticadas em 26 pacientes no grupo do ETP [taxa de incidência (IR) de 10,47/1.000 pessoas/ano] e sete pacientes no grupo-controle (IR 6,66/1.000 pacientes/ano). O HR foi de 1,84 (95% IC 0,79–4,28) para o grupo do ETP em comparação ao grupo-controle. Nessa análise, a ocorrência de neoplasias foi maior no grupo de pacientes tratados com ETP, embora os resultados não tenham sido estatisticamente significativos.

Para determinar o risco de neoplasia a curto e médio prazo em pacientes com AR em uso de anti-TNF, foram avaliados e cruzados dados do Registro Sueco de Biológicos (ARTIS), dos Registros Suecos de AR e do Registro Sueco de Câncer. Durante os primeiros seis anos após o início de terapia anti-TNF não foi observada elevação no risco de neoplasia.⁹⁶

Outro aspecto a ser considerado diz respeito à ocorrência de câncer em pacientes com AR e história prévia de neoplasia tratados com anti-TNF. Dados do Registro de Biológicos da Sociedade Britânica de Reumatologia demonstraram 293 pacientes com diagnóstico prévio de neoplasias em um total de 14.000 pacientes com AR. Foram comparadas as taxas de incidência de neoplasias em 177 pacientes com AR tratados com anti-TNF e 117 pacientes tratados com DMCD sintéticas,

todos com diagnóstico prévio de alguma neoplasia. As taxas de incidência de neoplasias foram de 25,3 eventos/1.000 pessoas/ano na coorte de anti-TNF e 28,3/1.000 pessoas/ano na coorte de DMCD sintéticos, gerando uma taxa de incidência ajustada para idade e gênero de 0,58 (95% IC 0,23–1,43) para a coorte tratada com anti-TNF comparada com a coorte de DMCD. Os autores concluíram que a forma como os reumatologistas britânicos selecionam os pacientes com AR e neoplasias prévias para o tratamento com biológicos não ocasiona aumento da ocorrência de malignidades.⁹⁷ Esses dados, no entanto, não devem ser interpretados como indicativos de segurança do tratamento de pacientes com AR e neoplasias prévias com anti-TNF.

A edição de 2008 da Classificação da OMS para neoplasias dos tecidos linfoides e hematopoiéticos reconheceu uma nova entidade diagnóstica, denominada “outras desordens linfoproliferativas iatrogênicas associadas à imunodeficiência”, destacando os linfomas que surgem em pacientes tratados com agentes imunossupressores para o tratamento de doenças autoimunes.⁹⁸

O papel dos anti-TNF no risco de linfomas em pacientes com AR permanece incerto. Wong *et al.*⁹⁸ publicaram uma metanálise de todos os ensaios clínicos controlados randomizados que descreviam pacientes com diagnóstico de AR recebendo terapia anti-TNF. As taxas ajustadas foram de 0,36 linfoma por 1.000 pessoas/ano em pacientes que não receberam terapia anti-TNF *versus* 1,65 linfomas por 1.000 pessoas/ano em pacientes que foram tratados com anti-TNF. A diferença entre as taxas teve 95% IC –0,214–2,79. A diferença entre as taxas ajustadas foi de 1,29 linfomas por 1.000 pessoas/ano (95% IC 0,21–2,3, com $P = 0,093$). Sugeriu-se, portanto, que há maior ocorrência de linfomas no grupo tratado com anti-TNF, predominando o subtipo linfoma de células B. Como a ocorrência de linfoma é um evento raro, não houve significância estatística.

Em outra metanálise, realizada com a finalidade de avaliar o risco de neoplasias em pacientes com AR em uso de anti-TNF na prática clínica (estudos observacionais prospectivos), a estimativa para o risco de tumores em todos os sítios foi de 0,95 (95% IC 0,85–1,05).⁹⁹ Em pacientes com diagnóstico prévio de neoplasias houve maior risco de recorrência do tumor ou novos diagnósticos de neoplasias. Esse risco não foi aumentado pela exposição aos anti-TNF. Resultados de outros quatro estudos sugeriram que pacientes tratados com anti-TNF teriam um risco significativamente maior de desenvolver câncer de pele não melanoma (1,45, 95% IC 1,15–1,76). Além disso, os pacientes apresentam maior risco de desenvolver melanoma, e a estimativa agrupada foi de 1,79 (95% IC 0,92–2,67). A

estimativa agrupada para o risco de linfoma foi de 1,11 (95% IC 0,70–1,51). Essa revisão sistemática demonstrou que o uso de tratamentos anti-TNF não aumenta o risco de neoplasias, particularmente de linfoma. Contudo, essa classe de drogas parece aumentar o risco de câncer de pele, incluindo melanoma.

Utilizando dados do ARTIS, Registro Sueco de Câncer e coortes de AR preexistentes e correlações com outros registros nacionais e censos de saúde, foi montada uma coorte de AR nacional sueca ($n = 67.743$) e de pacientes que iniciaram a terapia anti-TNF entre 1998 e julho de 2006 ($n = 6.604$). Também foi montado um comparativo da população em geral ($n = 471.024$), e a incidência de linfomas de 1999 a 2006 foi avaliada e comparada nesses indivíduos. Entre os 6.604 pacientes com AR tratados com anti-TNF, 26 linfomas malignos foram observados em 26.981 pessoas/ano de acompanhamento, o que correspondia a um RR de 1,35 (95% IC 0,82–2,11) *versus* pacientes com AR virgens de anti-TNF (336 linfomas durante 365.026 pessoas/ano) e 2,72 (95% IC 1,82–4,08) *versus* o valor de referência da população em geral (1.568 linfomas durante 3.355.849 pessoas/ano). Pacientes com AR que iniciaram a terapia anti-TNF entre 1998–2001 foram responsáveis por todo o aumento no risco de linfoma *versus* os dois comparadores. Por outro lado, o RR não variou significativamente em relação ao tempo desde o início do primeiro tratamento ou com a duração acumulada de tratamento, nem com o tipo de agente anti-TNF. Em conclusão, quando são tomados os devidos cuidados na seleção dos pacientes, os agentes anti-TNF não estão associados a qualquer aumento da ocorrência de linfoma, que já é mais elevada em pacientes com AR. Alterações na seleção de pacientes para tratamento podem influenciar o risco observado.¹⁰⁰

Os dados sobre o papel de outras DMCD biológicas, além dos anti-TNF, na ocorrência de neoplasias em pacientes com AR são mais escassos.

Com relação ao abatacepte (ABT), a fim de obter informações sobre a ocorrência de neoplasias em pacientes com AR em tratamento com essa droga, dados do programa de desenvolvimento clínico da medicação foram comparados com dados de outros pacientes com AR e da população em geral. Foram incluídos no estudo um total de 4.134 pacientes com AR tratados com ABT (sete diferentes estudos) e 41.529 pacientes com AR tratados com DMCD sintéticas em cinco coortes observacionais. Nos pacientes tratados com ABT, os 51 casos de neoplasias (excluindo-se câncer de pele não melanoma), incluindo sete casos de câncer de mama, dois casos de câncer colorretal, 13 casos de câncer de pulmão e cinco casos de linfoma observados não foram superiores ao encontrado nas cinco coortes observacionais. A razão de

incidência estimada, comparando os pacientes com AR com a população geral foi consistente com o relatado na literatura. Em conclusão, a taxa de incidência total de neoplasias (câncer de mama, colorretal, pulmonar e linfoma) nos programas de desenvolvimento clínico do ABT foi consistente com a da população com AR que não fez uso dessa droga, embora os dados mereçam monitoramento.¹⁰¹

Para determinar as condições de segurança na vida real para o tratamento com rituximabe (RTX) em pacientes com AR, com relação à ocorrência de neoplasias, realizou-se análise dos dados de segurança de uma coorte de pacientes com AR que receberam ao menos um curso de RTX. Os pacientes com AR e diagnósticos prévios de neoplasias foram acompanhados e comparados ao grupo de pacientes sem história prévia de câncer. Foram selecionados 186 pacientes com AR. O tempo médio de acompanhamento foi de $22,3 \pm 15$ meses, correspondendo a um seguimento de 346 pacientes/ano de exposição ao RTX. Entre esses, 24 (12,9%) apresentavam história progressiva de malignidades. Cinco cânceres foram diagnosticados durante o acompanhamento, com quatro novas neoplasias (uma próstata, uma mama, um cólon e um cérvix) e houve uma recorrência de câncer de mama. A taxa global de neoplasias foi de 1,45/100 pacientes/ano (95% IC 0,19–2,70), comparável às coortes tratadas com DMCD previamente acompanhadas. Nenhuma nova neoplasia hematopoiética foi relatada, e seis casos de linfoma que estavam em remissão antes do tratamento com RTX assim permaneceram durante o acompanhamento. Dessa forma, embora com base em um pequeno número de casos de neoplasia observados, e a despeito do viés de seleção (12,9% de neoplasias prévias nos pacientes tratados com RXT), esse estudo observacional sugeriu que o RTX não aumenta o risco de neoplasias em pacientes com AR.¹⁰²

Até 70% dos diagnósticos de câncer são feitos por médicos não oncologistas, o que evidencia a importância desses profissionais no controle da doença. Como a AR é uma condição que se associa à ocorrência de neoplasias, *per se* ou pelo tratamento utilizado para controle da doença, é muito importante que o reumatologista esteja atento aos sintomas suspeitos. A vigilância constante é a única forma de adequar condutas diagnósticas e terapêuticas, ressaltando-se que a rapidez no diagnóstico e no encaminhamento do caso são as únicas formas de garantir redução da morbimortalidade em decorrência de neoplasias.

Osteoporose

Osteoporose e fraturas são comorbidades comuns em pacientes portadores de AR e inerentes ao curso natural da doença. O problema da osteoporose na AR, embora tenha sido estudado extensamente nos últimos anos, é pouco lembrado em diretrizes

clínicas, e seu manejo muitas vezes relegado a um segundo plano dentro dos cuidados do paciente artrítico. A relevância desse tema é refletida na alta prevalência dessa comorbidade, que pode acometer mais da metade dos pacientes portadores de AR.¹⁰³ Consequentemente, o risco de fraturas é maior que o da população em geral. Em estudo retrospectivo com mais de 30.000 pacientes verificou-se que em portadores de AR o risco de fraturas de quadril e coluna vertebral é aproximadamente o dobro comparado àquele observado na população em geral, e quase três vezes maior nos pacientes em uso de corticoide.¹⁰⁴ Além disso, quase 20% das pacientes com AR podem apresentar novas fraturas em cinco anos.¹⁰⁵

A fisiopatogenia da AR explica o desequilíbrio entre a produção e reabsorção óssea. A doença exibe uma produção aumentada de citocinas como IL-1, IL-6, TNF- α e fator transformador de crescimento-beta, que estimulam a inflamação e são envolvidas na ativação e na diferenciação dos osteoclastos.¹⁰⁶ Essas citocinas regulam a expressão de ligante do receptor do ativador do fator nuclear kappa- β (RANKL) e, consequentemente, de osteoprotegerina (OPG), que são mediadores fundamentais da remodelação óssea.¹⁰⁷ Além do eixo RANK-RANKL-OPG, os linfócitos Th17 parecem desempenhar função importante na reabsorção óssea por meio de produção seletiva de citocinas pró-inflamatórias. Tem-se demonstrado em modelos murinos que linfócitos Th17 apresentam efeitos osteoclastogênicos e aceleram a perda óssea em doenças inflamatórias.^{107,108}

A AR é um fator de risco independente para fratura óssea.¹⁰⁹ Na abordagem dos pacientes com AR, fatores de risco tradicionais devem ser pesquisados, como idade avançada, história de fratura prévia, corticoterapia, história familiar de fratura de quadril, baixo peso corporal, tabagismo e etilismo. Outras condições clínicas que promovem perda de massa óssea devem também ser documentadas na avaliação clínica, como hipogonadismo, menopausa precoce, doença inflamatória intestinal e outras. As características próprias de doenças relacionadas à baixa densidade mineral óssea são HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) elevado, classe funcional III e IV, doença de longa duração, altos escores de atividade e provas inflamatórias elevadas e corticoterapia.¹¹⁰ Eles devem ser identificados e minimizados. Outro fator de risco independente para perda de massa óssea é o sedentarismo. O início de atividade física também pode reduzir o risco de osteopenia e a perda de massa óssea.^{111–113}

Diretrizes nacionais de avaliação, prevenção e tratamento da osteoporose em pacientes portadores de AR são uma necessidade premente. Na avaliação inicial, a densitometria óssea deve ser indicada para todos os pacientes acima de 50 anos.

A densidade mineral óssea também deve ser avaliada nas pacientes abaixo dos 50 anos com fator de risco adicional, como história de fratura e corticoterapia (dose $\geq 7,5$ mg de prednisona/dia por mais que três meses).¹¹³ Em pacientes com osteoporose estabelecida é aconselhável solicitar fosfatase alcalina, TSH e eletroforese de proteínas, além de avaliar os níveis séricos de vitamina D. Quanto ao manejo não farmacológico, algumas medidas devem ser tomadas para todos os pacientes, como orientar exercícios com impacto, evitar quedas, cessar tabagismo, aumentar a exposição solar e evitar ingestão abusiva de álcool. Atenção especial deve ser spendida para pacientes em corticoterapia, além da indicação de cálcio 1.200–1.500 mg/dia, bem como de suplementação de vitamina D.¹¹⁴ Quanto ao manejo farmacológico, o tratamento com

bisfosfonato preferencialmente deve ser indicado para todos os pacientes com escore T $< -2,5$ na densitometria óssea, e para aqueles com escores $< -1,0$, desde que estejam em uso de corticoide.^{113,114}

RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA PARA O MANEJO DE COMORBIDADES EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATOIDE

Com base nas considerações anteriores, os especialistas membros da Comissão de Artrite Reumatoide da SBR fazem as recomendações resumidas na Tabela 1 para o manejo de comorbidades em pacientes com diagnóstico de AR.

Tabela 1

Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o manejo de comorbidades em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide

Recomendação 1: Diagnosticar e tratar precoce e adequadamente comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, dislipidemia, síndrome metabólica e aterosclerose é de grande importância no manejo de pacientes com artrite reumatoide, pois reduz a morbimortalidade relacionada à doença e melhora a qualidade de vida do paciente.

Recomendação 2: O tratamento específico da artrite reumatoide deve ser adaptado à presença de comorbidades, utilizando, se possível, drogas que não determinem descontrole das comorbidades.

Recomendação 3: Devido aos efeitos benéficos em nível endotelial, e por interferirem menos no metabolismo dos carboidratos e causarem menos dislipidemia, inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II são preferidos como terapia inicial no tratamento da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com artrite reumatoide, em vez de betabloqueadores e diuréticos. No tratamento concomitante de pacientes com artrite reumatoide e hipertensão arterial sistêmica deve-se, se possível, evitar o uso em conjunto de forma contínua de anti-inflamatórios e/ou dose alta de glicocorticoide.

Recomendação 4: Em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide e *diabetes mellitus* deve-se evitar o uso contínuo de alta dose cumulativa de corticoides. Estratégias para um controle efetivo da inflamação sistêmica da artrite reumatoide devem ser implementadas, pois isso parece auxiliar no controle do *diabetes mellitus*.

Recomendação 5: A ocorrência de dislipidemia na artrite reumatoide ocasiona maior risco de morbimortalidade cardiovascular. O tratamento deve ser precoce e adequado. Sugere-se o uso de estatinas para manter níveis de LDL menor que 100 mg/dL e índice ateroesclerótico menor que 3,5 na população de pacientes com artrite reumatoide que apresentam outras comorbidades que aumentem ainda mais o risco de evento cardiovascular (como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e/ou dislipidemia), e naqueles que apresentam evidência de doença ateroesclerótica subclínica como a presença de placas de ateroma nas carótidas.

Recomendação 6: A presença de síndrome metabólica em população sem artrite reumatoide está associada a maior chance de evento cardiovascular e maior mortalidade em geral. Todos os componentes dessa condição, incluindo obesidade centralmente distribuída, níveis reduzidos de HDL colesterol, níveis elevados de triglicérides, aumento da pressão arterial e hiperglicemia, devem ser adequadamente tratados.

Recomendação 7: Considerando a alta prevalência da aterosclerose na artrite reumatoide, e seu curso acelerado e silencioso, recomenda-se a realização de exames não invasivos para a investigação de aterosclerose subclínica em pacientes que apresentem artrite reumatoide e comorbidades. A realização de ultrassom de artérias carótidas em pacientes com artrite reumatoide e mais de 50 anos é sugerida, para mensuração da espessura da camada intimomedial e a pesquisa de placas de ateroma.

Recomendação 8: Recomenda-se ao reumatologista maior vigilância de sinais e sintomas que possam alertar para um diagnóstico precoce de neoplasia oculta em pacientes com artrite reumatoide, considerando a maior prevalência de neoplasias sólidas e linfoma.

Recomendação 9: Medidas de prevenção farmacológicas e não farmacológicas, como o uso de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular, devem ser consideradas em pacientes com artrite reumatoide que estejam internados, já que complicações tromboembólicas são mais frequentes nesse grupo de pacientes.

Recomendação 10: Recomenda-se a realização de densitometria óssea em pacientes com artrite reumatoide acima de 50 anos, e naqueles com idade menor que estejam em terapia com corticoide em dose maior que 7,5 mg por mais de três meses.

Recomendação 11: Pacientes com artrite reumatoide e osteoporose devem ser orientados quanto a medidas para evitar quedas; devem ser aconselhados a aumentarem a ingestão de cálcio na dieta, aumentarem a exposição solar e fazerem atividade física.

Recomendação 12: Suplementação de cálcio e vitamina D é sugerida aos pacientes com artrite reumatoide que estejam em uso de corticoide por mais de três meses, ou que apresentem outros fatores de risco para fraturas concomitantes à artrite reumatoide. A utilização de bisfosfonatos é sugerida para pacientes com escore T $< -2,5$ na DMO, ou $< -1,0$ na presença de outros fatores de risco para osteoporose.

Recomendação 13: Recomenda-se uma equipe multidisciplinar, com a participação ativa do médico reumatologista, no tratamento das comorbidades de difícil controle em pacientes com artrite reumatoide.

CONCLUSÕES

Recomendações para diagnosticar e tratar precoce e adequadamente a AR têm sido preconizadas em nossos consensos e são fundamentais para melhora nos desfechos clínicos da AR.^{115,116} Da mesma forma, o entendimento e o manejo das comorbidades como osteoporose, HAS, DM, dislipidemia, SM e aterosclerose são de grande importância, pois reduzem a morbimortalidade relacionada à doença e melhoram a qualidade de vida do paciente. Estar atento a sinais e sintomas que possam sugerir a presença de neoplasia em fase inicial é importante para o melhor prognóstico dessa comorbidade. Medidas farmacológicas e não farmacológicas de prevenção de trombose venosa devem ser lembradas nos pacientes com AR, considerando o risco aumentado dessa complicação.

O acompanhamento multidisciplinar dos pacientes com AR que tenham comorbidades de difícil controle é sugerido, já que isso pode determinar melhor resposta clínica dessas patologias associadas.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(11):1898–906. [Erratum in: *Ann Rheum Dis* 2011; 70(2):399]
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365(23):2205–19.
- Allaart CF, Huizinga TW. Treatment strategies in recent onset rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(3):241–4.
- Symmons DP. Rheumatoid arthritis: assessing disease activity and outcome. *Clin Med* 2010; 10(3):248–51.
- Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM 3rd, Thorneau TM *et al.* The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007; 56(11):3583–7.
- Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum* 2009; 60(3):661–8.
- Michou L, Rat AC, Lasbleiz S, Bardin T, Cornélis F. Prevalence and distribution of autoimmune diseases in 368 rheumatoid arthritis families. *J Rheumatol* 2008; 35(5):790–6.
- Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5):885–906.
- Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM 3rd, Matteson EL, Roger VL, Thorneau TM *et al.* Increased Prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2011; 38(1):29–35.
- Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196(2):756–63.
- Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38(5):372–81.
- Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(12):2114–7.
- van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M *et al.* Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(9):1395–400.
- Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, Stavropoulos-Kalinglou A, Nightingale P, Kita MD *et al.* Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(9):1477–82.
- Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(1):8–14.
- Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ *et al.* Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008; 67(1):64–9.
- Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD *et al.* Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(1):72–5.
- Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf* 2009; 32(12):1123–34.
- Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD007893.
- Atzeni F, Turiel M, Caporali R, Cavagna L, Tomasoni L, Sitia S *et al.* The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmunity Rev* 2010; 9(12):835–9.
- White WB. Defining the problem of treating the patient with hypertension and arthritis pain. *Am J Med* 2009; 122(5 Suppl):S3–9.
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK *et al.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2):325–31.
- Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 2011; 305(24):2525–31.
- Tentolouris N, Arapostathi C, Voulgari C, Grammatikou S, Andrianakos A, Sfrikakis PP. The effect of diabetes mellitus on the prevalence of rheumatoid arthritis: a case-control study. *Diabet Med* 2008; 25(8):1010–1.
- Han C, Robinson DW Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33(11):2167–72.
- Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, van der Zijl NJ, den Uyl D, Lems WF *et al.* Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(11):1887–94.
- Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(4):512–21.

28. Antohe JL, Bili A, Sartorius JA, Lester Kirchner H, Morris SJ, Dancea S *et al*. Diabetes risk in rheumatoid arthritis: Reduced incidence with anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(2):215–21.
29. Bili A, Sartorius JA, Kirchner HL, Morris SJ, Ledwich LJ, Antohe JL *et al*. Hydroxychloroquine use and decreased risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol* 2011; 17(3):115–20.
30. Liao KP, Gunnarsson M, Källberg H, Ding B, Plenge RM, Padyukov L *et al*. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(3):653–60.
31. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(4):460–9.
32. White D, Fayed S, Doube A. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N Z Med J* 2006; 119(1240):U2125.
33. Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(6):845–52.
34. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7):1310–4.
35. Ghosh UC, Roy A, Sen K, Kundu AK, Saha I, Biswas A. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis in a tertiary care centre in Eastern India – a non-randomised trial. *J Indian Med Assoc* 2009; 107(7):427–30.
36. Garcia-Gómez C, Nolla JM, Valverde J, Gómez-Gerique JA, Castro MJ, Pintó X. Conventional lipid profile and lipoprotein(a) concentrations in treated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36(7):1365–70.
37. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38(5):372–81.
38. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD *et al*. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3):R82.
39. Svenson KL, Lithell H, Hallgren R, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. II. Effects of anti-inflammatory and disease-modifying drug treatment. *Arch Intern Med* 1987; 147(11):1917–20.
40. Raynauld JP. Cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis: how harmful are corticosteroids? *J Rheumatol* 1997; 24(3):415–6.
41. Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990; 89(3):322–6.
42. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Reesink HW, Voskuyl AE *et al*. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):184–8.
43. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *J Rheumatol* 2011; 38(1):10–20.
44. Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2010; 25(1):1–17.
45. Pollono EN, Lopez-Olivo MA, Lopez JA, Suarez-Almazor ME. A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29(9):947–55.
46. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I *et al*. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9426):2015–21.
47. Chatterjee Adhikari M, Guin A, Chakraborty S, Sinhamahapatra P, Ghosh A. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilatation: an observational study. *Semin Arthritis Rheum* 2012 41(5):669–75.
48. González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients with long-standing disease. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(3):R101.
49. Pereira IA, Laurindo IM, Zimmermann AF, Werner Castro GR, Mello F, Borba EF. Single measurements of C-reactive protein and disease activity scores are not predictors of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *Acta Reumatol Port* 2009; 34(1):58–64.
50. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T *et al*. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005; 52(10):3045–53.
51. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ *et al*. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):402–11.
52. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV *et al*. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):412–20.
53. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E *et al*. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(2):295–307.
54. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M *et al*. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(3):518–31.
55. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(4):522–9.
56. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL *et al*. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169(2):141–9.
57. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ, Schneeweiss S, Setoguchi S, Mogun H *et al*. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum* 2008; 59(8):1097–104.
58. Söderlin M, Petersson I, Bergman S, Svensson B; BARFOT study group. Smoking at onset of rheumatoid arthritis (RA) and its effect on disease activity and functional status: experiences from BARFOT, a long-term observational study on early RA. *Scand J Rheumatol* 2011; 40(4):249–55.

59. Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S *et al.* Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum* 2011; 63(1):26–36.
60. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5):469–80.
61. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285(19):2846–97.
62. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. [Executive summary]. *Circulation* 2005; 112(17):e285–e290.
63. Santos MJ, Fonseca JE. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis – the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port* 2009; 34(4):590–8.
64. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196(2):756–63.
65. Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(3):207.
66. Pereira RM, de Carvalho JF, Bonfa E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev* 2009; 8(5):415–9.
67. da Cunha V, Brenol C, Brenol J, Fuchs S, Arlindo E, Melo I *et al.* Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2012; 41(3):186–91.
68. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertsias GK, Kritikos HD *et al.* Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):28–33.
69. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(12):2425–32.
70. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A *et al.* Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(2):130–5.
71. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P *et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(14):1113–32.
72. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(3):260–8.
73. Toms TE, Panoulas VF, John H, Douglas KM, Kitis GD. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60 – more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4):R110.
74. Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, Heit JA, Matteson EL. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? *Arthritis Rheum* 2012; 64(1):53–61.
75. Matta F, Singala R, Yaekoub AY, Najjar R, Stein PD. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost* 2009; 101(1):134–8.
76. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des* 2012; 18(11):1478–93.
77. Undas A, Gissel M, Kwasny-Krochin B, Gluszko P, Mann KG, Brummel-Ziedins KE. Thrombin generation in rheumatoid arthritis: dependence on plasma factor composition. *Thromb Haemost* 2010; 104(2):224–30.
78. Bisioendial RJ, Levi M, Tak PP, Strokes ES. The prothrombotic state in rheumatoid arthritis: an additive risk factor for adverse cardiovascular events. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36(4):452–7.
79. Marnetti A, Barcellona D, Marongiu F. Rheumatoid arthritis and thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(5):846–55.
80. Liang KP, Liang KV, Matteson EL, McClelland RL, Christianson TJ, Turesson C. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis Rheum* 2006; 54(2):642–8.
81. Davies R, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR Control Centre Consortium, British Society for Rheumatology Biologics Register. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10):1831–4.
82. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(2):R45.
83. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165(20):2337–44.
84. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Cancer risk in hospitalized rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(5):698–701.
85. Kim YJ, Shim JS, Choi CB, Bae SC. Mortality and incidence of malignancy in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39(2):226–32.
86. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(19):2275–85.
87. Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(6):1479–85.
88. Askling J. The risk of malignancies in RA patients treated with biologics. *Z Rheumatol* 2010; 69(9):774–9.
89. Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year followup study. *J Rheumatol* 2003; 30(5):958–65.
90. Hemminki K, Liu X, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune disease and subsequent digestive tract cancer by histology. *Ann Oncol* 2012; 23(4):927–33.

91. Helligren K, Smedby KE, Feltelius N, Baecklund E, Askling J. Do rheumatoid arthritis and lymphoma share risk factors? A comparison of lymphoma and cancer risks before and after diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(5):1252–8.
92. Miranda-Duarte A, Kraus-Weisman A, Granados J, Vill AR. Human leukocyte antigens class II genes are associated with cancer development in the autoimmune rheumatic diseases. *Rev Invest Clin* 2011; 63(3):236–43.
93. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W *et al.* Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(1):R5.
94. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1136–45.
95. Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1177–83.
96. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Fored CM, Baecklund E *et al.* Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum* 2009; 60(11):3180–9.
97. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP *et al.* Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(6):755–63. [Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(10):1514.]
98. Wong AK, Kerkoutian S, Said J, Rashidi H, Pullarkat ST. Risk of lymphoma in patients receiving antitumor necrosis factor therapy: a meta-analysis of published randomized controlled studies. *Clin Rheumatol* 2012; 31(4):631–6.
99. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R *et al.* Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(11):1895–904.
100. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M, Backlin C *et al.* Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(5):648–53.
101. Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaillle D, Wolfe F *et al.* Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12):1819–26.
102. Slimani S, Lukas C, Combe B, Morel J. Rituximab in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: report from a French cohort. *Joint Bone Spine* 2011; 78(5):484–7.
103. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellström D, Saxne T *et al.* Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalized osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(7):617–23.
104. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(10):3104–12.
105. Vis M, Haavardsholm EA, Bøyesen P, Haugeberg G, Uhlig T, Hoff M *et al.* High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2011; 22(9):2413–9.
106. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21(8):1287–93.
107. Daoussis D, Andonopoulos AP, Lioussis SN. Wnt pathway and IL-17: novel regulators of joint remodeling in rheumatic diseases. Looking beyond the RANK-RANKL-OPG axis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39(5):369–83.
108. Yuan FL, Li X, Lu WG, Zhao YQ, Li CW, Li JP *et al.* Type 17 T-helper cells might be a promising therapeutic target for osteoporosis. *Mol Biol Rep* 2012; 39(1):771–4.
109. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B *et al.* Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16(6):581–9.
110. Broy SB, Tanner SB; FRAX® Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX® clinical regarding rheumatoid arthritis from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom* 2011; 14(3):184–9.
111. Tourinho TF, Capp E, Brenol JC, Stein A. Physical activity prevents bone loss in premenopausal women with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int* 2008; 28(10):1001–7.
112. de Jong Z, Munneke M, Lems WF, Zwiderman AH, Kroon HM, Pauwels EK *et al.* Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(4):1066–76.
113. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S *et al.*; Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010; 182(17):1864–73.
114. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W *et al.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(11):1515–26.
115. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB *et al.* 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(3):199–219.
116. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB *et al.* 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(2):152–74.

Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide

[Rev Bras Reumatol 2012; 52(4):474-495]

Ivânio Alves Pereira, Licia Maria Henrique da Mota, Boris Afonso Cruz, Claiton Viegas Brenol, Lucila Stange Rezende Fronza, Manoel Barros Bertolo, Max Victor Carioca de Freitas, Nilzio Antônio da Silva, Paulo Louzada-Junior, Rina Dalva Neubarth Giorgi, Rodrigo Aires Corrêa Lima, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro

Na página 483, onde se lê:

Serviço de Reumatologia e Serviço de Endocrinologia Sabin Laboratório de Análises Clínicas; Hospital Universitário de Brasília – HUB.

Leia-se:

Sociedade Brasileira de Reumatologia - SBR.

Na página 485, onde se lê:

O tratamento com outras DMCD e com os agentes biológicos, como as drogas da classe dos anti-TNF e principalmente com o antagonista do receptor de IL-6 (tocilizumabe), determinam controle da inflamação e aumento dos níveis previamente reduzidos de CT/HDL associados com inflamação, sem maiores interferências no índice aterosclerótico e sem aumento dos eventos clínicos cardiovasculares até o momento.⁴²⁻⁴⁵

Leia-se:

O tratamento com outras DMCD e com os agentes biológicos, como as drogas da classe dos anti-TNF e principalmente com o antagonista do receptor de IL-6 (tocilizumabe), determinam controle da inflamação e aumento dos níveis previamente reduzidos de HDL e CT associados com inflamação, sem maiores interferências no índice aterosclerótico (CT/HDL) e sem aumento dos eventos clínicos cardiovasculares até o momento.⁴²⁻⁴⁵

Na página 493:

Desconsiderar a referência a seguir:

47. Peters MJ, Nurmohamed MT, Kitas GD, Sattar N. Statin treatment of rheumatoid arthritis: comment on the editorial by Ridker and Solomon. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1):302-3.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.