

REVISÃO NARRATIVA

O Doente Reumatológico Proposto para Cirurgia: Manuseamento dos Agentes Antirreumáticos no Perioperatório

Patient with Rheumatic Disease Undergoing Surgery: Handling of Antirheumatic Agents in the Perioperative Period

Carolina Rocha^{1*}, Pedro Abreu²

Afilições

¹ Assistente Hospitalar de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Unidade Local de Saúde de Castelo Branco-EPE, Castelo Branco, Portugal.

² Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Unidade Local de Saúde de Castelo Branco-EPE, Castelo Branco, Portugal.

Palavras-chave

Antirreumáticos; Cuidados Perioperatórios; Período Perioperatório

Keywords

Antirheumatic Agents; Perioperative Care; Perioperative Period

RESUMO

As doenças reumáticas inflamatórias são distúrbios funcionais do sistema músculo-esquelético cujos sinais e sintomas são de natureza inflamatória. As situações progressivas e crónicas que necessitam de cirurgia, nomeadamente do foro ortopédico, artroplastia total da anca e/ou do joelho, estão expostas a um risco elevado de infeção da ferida cirúrgica, agravado pelo tratamento imunossupressor com agentes antirreumáticos a que estes doentes são submetidos. O objetivo deste artigo é sumariar a evidência mais recente e disponível sobre o manuseio perioperatório destes fármacos nos doentes propostos para cirurgia, a sua manutenção versus suspensão no período pré-operatório e o seu reinício no pós-operatório.

Uma revisão narrativa da literatura foi conduzida com os descritores “agentes antirreumáticos/manuseamento perioperatório”, “doença reumática inflamatória/complicações pós-operatórias” e “fármacos antirreumáticos modificadores da doença” em diferentes bases de dados eletrónicas, tais como: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e SciELO. Foram incluídos artigos em português e inglês publicados segundo critérios de seleção previamente definidos.

Manter o metotrexato, leflunomida, sulfassalazina e hidroxicloroquina nos doentes com doenças reumáticas inflamatórias parece ser seguro no pré-operatório.

No lúpus eritematoso sistémico grave a azatioprina, ciclosporina A, tacrolimus e micofenolato de mofetil devem ser mantidos e a

sua suspensão uma semana antes da cirurgia só deve ser feita nas situações de lúpus eritematoso sistémico não grave. O tofacitinib deve ser suspenso uma semana antes do procedimento cirúrgico e reiniciado 3 a 5 dias do pós-operatório, na ausência de complicações da ferida cirúrgica.

Para os agentes biológicos, o tempo de suspensão no pré-operatório depende do ciclo de dosagem do fármaco, pelo que a cirurgia deve ser planeada para o fim de cada ciclo terapêutico. A reintrodução deve ser feita ao 14º dia do pós-operatório, quando a ferida cirúrgica mostra sinais de cicatrização e não há evidência de infeção.

A literatura sobre o manuseamento dos fármacos antirreumáticos no perioperatório é escassa. A manutenção da terapêutica pode dificultar a cicatrização de ferida cirúrgica e predispor a infeções. A sua suspensão está associada a agudizações da doença, o que pode aumentar a necessidade de corticosteroides para o seu controlo e limitar a mobilização e a reabilitação após a cirurgia.

Pelos riscos associados e para a melhoria de todo o cuidado ao doente no perioperatório, são indispensáveis uma comunicação eficaz entre o anestesiologista e o reumatologista e mais evidência científica sobre o tema.

ABSTRACT

Inflammatory rheumatic diseases are functional disorders of the musculoskeletal system whose signs and symptoms are inflammatory. Progressive and chronic situations that require surgery, especially orthopedic surgery, total hip and/or knee arthroplasty, are exposed to a high risk of surgical wound infection, aggravated by immunosuppressive treatment with antirheumatic drugs to which these patients are submitted. The aim of this article is to summarize

Autor Correspondente/Corresponding Author*:

Carolina Rocha

Morada: Serviço de Anestesiologia, ULS de Castelo Branco-EPE, Avenida Pedro Álvares Cabral, 6000-085 Castelo Branco, Portugal.

E-mail: carolinassrocha@gmail.com

the most recent and available evidence on perioperative management of these drugs in patients proposed for surgery, their maintenance versus suspension in the preoperative period and their resumption in the postoperative.

A narrative literature review was conducted with the terms “antirheumatic agents/perioperative management”, “disease modifying antirheumatic drugs” and “rheumatic disease/postoperative adverse events” in different electronic data bases such as: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library and SciELO. We included articles in Portuguese and English, according to pre-defined selection criteria.

Continuation of methotrexate, leflunomide, sulfasalazine and hydroxychloroquine in patients with inflammatory rheumatic diseases appears to be safe in the preoperative period. In severe systemic lupus erythematosus, azathioprine, cyclosporine A, tacrolimus and mycophenolate mofetil should be maintained and its suspension one week before surgery should only be done in situations of non-serious systemic lupus erythematosus. Tofacitinib should also be discontinued for one week prior to the surgical procedure and therapy should be resumed 3 to 5 days postoperatively, in the absence of complications of the surgical wound. For biological agents, the preoperative withdrawal time depends on the drug dosing cycle, therefore surgery should be planned for the end of each therapeutic cycle. Restarting should be done when the surgical wound shows signs of healing and there is no evidence of infection, usually on the 14th postoperative day. The literature on the perioperative management of antirheumatic drugs is scarce. Continuing therapy may hamper wound healing and predispose to infections and discontinuation may induce a flare of the disease, which may increase the need for corticosteroids for control and limit mobilization and rehabilitation after surgery. Due to the associated risks and to improve all perioperative care of the patient, an effective communication between the anesthesiologist and the rheumatologist and more scientific evidence on the subject are imperative.

INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas inflamatórias (DRI) são doenças que afetam o sistema osteoarticular, para além de outros órgãos nobres cujos sinais e sintomas são de carácter inflamatório.

O projeto EpiReumaPt¹ mostrou que cerca de 50% da população portuguesa sofre de uma doença/queixa reumática e as mulheres são as mais afetadas.

Os doentes com DRI continuam a necessitar de cirurgia ortopédica - artroplastia total da anca (ATA) e/ou do joelho (ATJ) - pela impotência funcional e dor associadas à progressão da doença.²⁻⁴ Têm um maior risco de infeções no pós-operatório, bem como de outras comorbilidades, fruto do processo inflamatório, da presença de anticorpos antifosfolipídicos e do tratamento imunossupressor com fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) e com corticosteroides.⁵⁻⁷ O conhecimento sobre

a manipulação dos DMARDs no período perioperatório é fundamental e a literatura é escassa nesta área.

A decisão de suspender ou não estes fármacos visa a manutenção de um equilíbrio entre o controlo da doença, evitando fenómenos de agudização, e a cicatrização da ferida cirúrgica, reduzindo ao mínimo o risco de infeção no pós-operatório.

O objetivo deste artigo é sintetizar a informação da literatura mais recente e disponível sobre o manuseio perioperatório destes fármacos nos doentes propostos para cirurgia, a sua manutenção *versus* suspensão no período pré-operatório e o seu reinício no pós-operatório.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura de modo a sintetizar as recomendações mais recentes sobre o manuseio dos fármacos antirreumáticos no perioperatório.

Os artigos incluídos foram obtidos através de uma pesquisa em diferentes bases de dados entre as quais MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e SciELO.

Os títulos de assuntos e termos livres foram: “agentes antirreumáticos/manuseamento perioperatório”, “doença reumática inflamatória/complicações pós-operatórias” e “fármacos antirreumáticos modificadores da doença”.

Os critérios de inclusão foram: idioma (português e inglês); disponibilidade (resumo, texto integral), idade (> 18 anos) e livros. Foram ainda consideradas as referências desses artigos e livros.

RESULTADOS

1. Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença

Os DMARDs são um grupo de fármacos que retardam a progressão das DRI. A sua classificação^{8,9} encontra-se na Fig. 1.

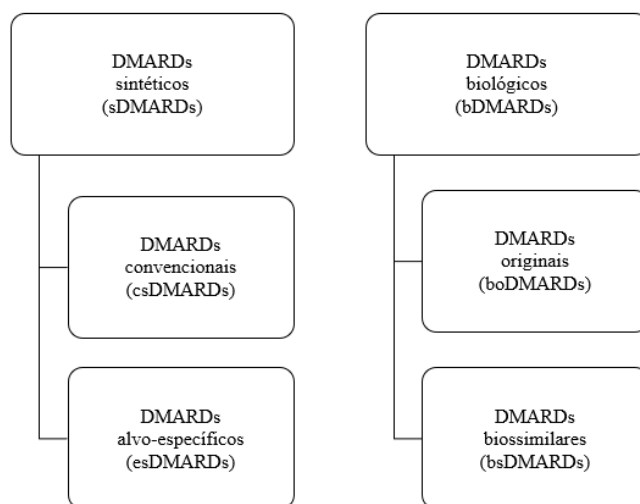


Figura 1. Classificação dos fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs)

1.1 DMARDs sintéticos convencionais

1.1.1 Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um antagonista dos folatos com propriedades antiproliferativas, imunossupressoras e anti-inflamatórias. Pode ser administrado por via oral ou subcutânea (SC), em monoterapia ou em terapia combinada com outros csDMARDs, e a dose de manutenção pode ser semanal (de 7,5 a 25 mg) ou quinzenal. Apesar de bem tolerado, apresenta alguns efeitos adversos relacionados com a sua ação antiproliferativa (alopécia, anemia, linfopenia e neutropenia) e imunossupressora (cirrose e fibrose hepática e risco aumentado de infeções oportunistas).^{10,11} Bridges *et al*¹² concluíram que o número de complicações no pós-operatório (infeção da prótese e/ou deiscência da sutura) foi menor naqueles que suspenderam o MTX quatro semanas antes da cirurgia, do que nos doentes que mantiveram a terapêutica. Outros estudos publicados¹³⁻¹⁶ concluíram que, independentemente da suspensão ou não do MTX, não houve diferença no desenvolvimento de complicações infecciosas no pós-operatório. As *guidelines* mais recentes publicadas pelo Colégio Americano de Reumatologia e pela Associação Americana de Cirurgiões de Anca e Joelho (ACR/AAHKS)¹⁷ recomendam, nos doentes com DRI (adultos com diagnóstico de AR, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil e lúpus eritematoso sistémico, mas não se limita àqueles que preenchem os critérios de classificação destas patologias) propostos para ATA/ATJ, a manutenção da terapêutica com MTX (Tabela 1).

Tabela 1. Continuação/Suspensão dos sDMARDs no perioperatório

csDMARDs na DRI	Continuidade/Suspensão
csDMARDs na DRI	
Metotrexato	Continuar
Leflunomida	
Sulfassalazina	
Hidroxicloroquina	
csDMARDs no LES grave	
Azatioprina	Continuar
Ciclosporina A	
Tacrolimus (FK-506)	
Micofenolato de mofetil	
csDMARDs no LES não grave	
Azatioprina	Suspensão 1 semana antes da cirurgia*
Ciclosporina A	
Tacrolimus (FK-506)	
Micofenolato de mofetil	
esDMARDs na AR e AP	
Tofacitinib	Suspensão 1 semana antes da cirurgia*
*A terapêutica deve ser retomada nos 3-5 dias do pós-operatório, se ausência de complicações da ferida cirúrgica/infeções	

1.1.2 Leflunomida

A leflunomida (LEF) é um pró-fármaco que após metabolização pelo citocromo P450 (CYP)1A2 converte-se no seu metabolito ativo, o A771726, com uma ação antimetabólica.¹⁸ É um csDMARD, que apresenta um início de ação terapêutica de quatro semanas e os efeitos adversos mais frequentes são vômitos, náuseas e aumento das enzimas hepáticas.^{19,20} Fuerst *et al*²¹ publicaram um estudo prospetivo em doentes sob terapêutica com DMARDs e verificaram que a incidência de complicações infecciosas no pós-operatório foi significativamente maior nos pacientes tratados com LEF do que naqueles tratados com MTX. Num outro estudo prospetivo realizado²² não se verificou diferença no risco de complicações infecciosas no pós-operatório nos doentes que mantiveram a LEF, em relação aos que a suspenderam. Apesar da escassa literatura publicada em relação à LEF e com resultados controversos, as orientações do ACR/AAHKS recomendam a continuação do tratamento com LEF no perioperatório (Tabela 1).¹⁷

1.1.3 Sulfassalazina

A sulfassalazina (SSZ) é um pró-fármaco que após absorção intestinal é transformado em dois metabolitos, a sulfapiridina e a mesalazina, a nível do cólon.²³ Na AR, o seu mecanismo terapêutico ainda não está definido, parecendo estar associado à sulfapiridina. Este metabolito é mais ativo que a SSZ, estando envolvido na inibição dos neutrófilos e na diminuição da produção das imunoglobulinas. Tem uma semivida de oito horas e é de eliminação renal. Os efeitos adversos mais frequentes são náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Outros efeitos incluem as alterações hematológicas, como a neutropenia e trombocitopenia.²⁴ Não há estudos que forneçam respostas definitivas sobre se a SSZ deve ser interrompida e por quanto tempo no pré-operatório. As mais recentes recomendações advogam a não suspensão da SSZ (Tabela 1).¹⁷

1.1.4 Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina (HCQ) é um antimalárico cujo mecanismo de ação na doença inflamatória parece estar relacionado com a supressão da proliferação de linfócitos T. Para além disso, tem uma ação inibitória no efeito das citocinas pró-inflamatórias.²⁵ Quando utilizada como adjuvante em terapêutica combinada, verifica-se um aumento do efeito terapêutico dos demais csDMARDs, na sintomatologia geral da doença e na progressão do dano articular.²⁶ Apesar da HCQ ser bem tolerada, podem surgir efeitos adversos ligeiros, como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Com o uso continuado e com elevadas doses, associa-se a problemas oftálmicos, nomeadamente retinopatias.²⁷ Por não ser um imunossupressor potente, mas sim um fármaco imunomodulador e pelo seu perfil extremamente favorável de

toxicidade e segurança no período perioperatório, os estudos realizados em doentes com AR concluíram que a HCQ não aumenta o risco de complicações no pós-operatório.^{28,29} De fato, estudos em doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES), a HCQ mostrou reduzir a atividade da doença, a resistência à insulina e o risco de eventos tromboembólicos, concluindo que, pela sua função protetora, a HCQ não devia ser descontinuada pré-operatório.³⁰⁻³² As orientações mais recentes do ACR/AAHKS recomendam a manutenção da HCQ (Tabela 1).¹⁷

1.1.5 Hidroxicloroquina

A azatioprina (AZA) é um pró-fármaco que convertido em 6-mercaptopurina a nível hepático inibe a síntese de purinas.³³ Apesar das potencialidades terapêuticas, o seu uso está limitado pelos efeitos adversos (mielotoxicidade, doenças linfoproliferativas, toxicidade gastrointestinal, reações urticariformes, infeções e hepatotoxicidade).³⁴ A literatura em doentes do foro reumatológico sob terapêutica com AZA é escassa, mas não o é em doentes com doença de Crohn. Busti *et al*³⁵ concluíram que os agentes imunossuppressores como a AZA não afetam adversamente o processo de cicatrização de feridas no período pós-operatório para a maioria dos doentes. A sua manutenção não tem sido associada a complicações pós-operatórias nos doentes com doença de Crohn submetidos a cirurgia abdominal³⁶ e nos doentes com AR.²⁸ As recomendações mais atuais em doentes com DRI submetidos a ATA e/ou ATJ, afirmam a continuidade da AZA no pré-operatório, exceto nos doentes com LES não grave (Tabela 2) em que a suspensão deve ser feita uma semana antes da cirurgia e o reinício nos 3-5 dias do pós-operatório, se ausência de complicações da ferida cirúrgica (Tabela 1).¹⁷ A recomendação para manter a AZA nos doentes com LES grave (Tabela 2) provém do maior risco de exacerbações da doença no pós-operatório.¹⁷ É uma recomendação baseada na presença de estudos publicados com pacientes transplantados que continuam com o tratamento imunossupressor no período cirúrgico.^{37,38}

Tabela 2. Definição de lúpus eritematoso sistémico grave (LES) e não grave

Definição de lúpus eritematoso sistémico grave

LES grave

Doentes em tratamento por lesão de órgãos alvo: nefrite lúpica, lúpus do sistema nervoso central, anemia hemolítica grave (hemoglobina < 9,9 g/dL), plaquetas < 50 000/μL, vasculite (além da vasculite cutânea ligeira), hemorragia pulmonar, miocardite, pneumonite lúpica, miosite grave (com fraqueza muscular e não apenas elevação enzimática), enterite lúpica (vasculite), pancreatite lúpica, colecistite, hepatite lúpica, enteropatia perdedora de proteínas, síndrome de má absorção, inflamação/miosite orbitária, queratite grave, vasculite retiniana/uveíte severa posterior, esclerite severa, nevrite ótica e neuropatia ótica isquémica anterior.

LES não grave

Ausência das manifestações de LES grave

No entanto, as decisões devem ser tomadas numa base individual e contactando o reumatologista responsável.

1.1.6 Ciclosporina A

A ciclosporina A (CsA) é um imunossupressor com propriedades anti-inflamatórias, cujo mecanismo de ação envolve as células da linhagem linfóide, inibindo a calcineurina e diminuindo a produção de interleucina (IL).² A sua metabolização ocorre a nível hepático e é excretada pela biliar e pelo rim.³⁹ Os efeitos adversos e clinicamente relevantes da CsA são hipertensão arterial grave, síndrome hemolítica-urémica, hipercolesterolemia, hipertricose grave e hipertrofia gengival, além de hirsutismo e diabetes.⁴⁰⁻⁴² As *guidelines* recentes referem a continuidade da CsA no pré-operatório nos doentes com DRI, exceto naqueles com LES não grave, em que a sua suspensão deve ser feita uma semana antes da cirurgia, reiniciando nos 3-5 dias do pós-operatório, na ausência de complicações da ferida cirúrgica (Tabela 1).¹⁷

1.1.7 Tacrolimus (FK-506)

O tacrolimus é um inibidor da calcineurina, afetando a ação dos linfócitos T e a transcrição de citocinas. Sofre metabolização hepática e a sua excreção pela biliar e urina é escassa. Provoca neurotoxicidade, nefrotoxicidade, alterações do metabolismo da glicose, distúrbios gastrointestinais, hipertensão arterial e aumento da suscetibilidade a infeções.⁴³ Em doentes com LES não grave a suspensão do tacrolimus deve ser feita uma semana antes da cirurgia e o seu reinício nos 3-5 dias do pós-operatório, se ausência de complicações da ferida cirúrgica/infeções. Em todas as outras situações de DRI, manter-se-á o tacrolimus no pré-operatório (Tabela 1).¹⁷

1.1.8 Micofenolato de mofetil

O micofenolato de mofetil (MMF) é um pró-fármaco cujo metabolito ativo é o ácido micofenólico. É um imunossupressor e um antiproliferativo da linhagem linfóide, que atua por inibição da síntese das purinas. Alguns dos seus efeitos tóxicos são: leucopenia, diarreia, esofagite e vômitos.⁴⁴ A literatura disponível envolve doentes transplantados renais. Sousa *et al*,⁴⁵ revelou que a incidência de infeções é maior nos primeiros meses após transplante renal e está diretamente relacionada com a dose de imunossupressão utilizada. Um outro estudo publicado⁴⁶ mostrou que uso de MMF é um fator de risco adicional para o desenvolvimento de infeções da ferida operatória. As orientações do ACR/AAHKS para os doentes sob tratamento com MMF são a sua continuidade no pré-operatório, exceto naqueles com LES não grave, em que a sua suspensão deve ser feita uma semana antes da cirurgia e reiniciado nos 3-5 dias do pós-operatório, na ausência de complicações da ferida cirúrgica (Tabela 1).¹⁷

1.2 DMARDs sintéticos alvo-específicos

1.2.1 Tofacitinib

O tofacitinib é um inibidor das *janus associated kinases* (JAK), enzimas envolvidas na patogénese da AR. É um agente imunossupressor e um inibidor específico das JAK1 e JAK3, aprovado para comercialização pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em março de 2017, com indicação para o tratamento da AR e da AP.^{47,48} Dos seus efeitos adversos *major* destacam-se: infeções oportunistas, problemas cardiovasculares, doenças malignas, insuficiência renal progressiva, anemia, neutropenia e elevação de enzimas hepáticas.^{49,50} As recomendações mais recentes sugerem a suspensão deste fármaco sete dias antes da cirurgia, embora a evidência atual resulte de meta-análises com doentes não cirúrgicos. Não há dados que permitam concluir o momento mais adequado para o reinício desta terapêutica no pós-operatório.¹⁷

1.3 DMARDs biológicos originais

Os boDMARDs são anticorpos monoclonais específicos que revolucionaram a terapêutica das DRI na última década. Dirigem-se contra alvos específicos da cascata da inflamação e o seu manuseamento no perioperatório continua a ser controverso. Melhoram de forma rápida os sintomas clínicos da DRI e atrasam a progressão radiológica/dano estrutural. Contudo, devem ser usados criteriosamente tendo em consideração os potenciais efeitos adversos, entre os quais: infeções oportunistas, alterações da função hepática, hipogamaglobulinémias, doenças desmielinizantes e linfoproliferativas.^{51,52} O seu manuseamento no perioperatório não é linear. A literatura publicada tem sugerido um período de suspensão de duas semividas dos medicamentos biológicos.⁵³⁻⁵⁵ Contudo, as orientações mais recentes recomendam o ciclo de dosagem para o cálculo do intervalo de suspensão e programar a cirurgia para o final de cada ciclo.¹⁷

O reinício da terapêutica deve ser feito no 14º dia do pós-operatório e está contra-indicado em situações de infeção ativa ou em situações de alto risco, como uma ferida aberta.¹⁷ Neste momento, cinco classes farmacológicas de biológicos estão aprovadas⁵⁶ (Tabela 3).

Tabela 3. Classificação dos DMARDs biológicos originais

Classificação dos DMARDs biológicos originais
1) Inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)
2) Inibidores da IL-1
3) Inibidores da IL-6
4) Inibidores da IL-12/IL-23
5) Inibidores da IL-17
6) Inibidores da co-estimulação dos linfócitos T
7) Inibidores dos linfócitos B ⁵⁶

1.3.1 Inibidores do TNF- α

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória cuja inibição conduz a uma diminuição do edema e dano articular.⁵⁷ Vários estudos avaliaram o risco dos doentes com DRI desenvolverem complicações no pós-operatório comparando os inibidores do TNF- α e os sDMARDs. Um estudo retrospectivo comparou os inibidores do TNF- α com os sDMARDs e concluiu que a manutenção dos inibidores do TNF- α no pré-operatório não causa maior percentagem de complicações no pós-operatório,⁵⁸ tal como evidenciado no estudo de Johnson *et al.*⁵⁹ Uma outra avaliação retrospectiva comparando o mesmo grupo de fármacos, concluiu que a suspensão dos inibidores do TNF- α por 2 a 4 semanas antes da cirurgia aumentou o risco de infeção da ferida cirúrgica.⁶⁰ Em Portugal, estão aprovados e disponíveis cinco fármacos: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol e golimumab.

1.3.1.1 Infliximab

O infliximab (INF) foi o primeiro inibidor do TNF- α a ser utilizado na AR. Previne a ligação das moléculas de TNF- α aos seus recetores na membrana celular, inibindo os processos biológicos por ele regulados.⁶¹ O INF é o único com administração endovenosa, aprovado para o tratamento da AR, AP, espondilite anquilosante, doença de Crohn, colite ulcerosa ativa e psoríase moderada a grave.⁶² Em relação ao seu manuseio no pré-operatório, se, a título de exemplo, um doente estiver sob terapêutica com INF em intervalos de seis semanas, a cirurgia deve ser planeada para a semana 7 (Tabela 4). As recomendações para o seu reinício abrangem aquelas descritas previamente para os agentes biológicos, em geral.¹⁷

1.3.1.2 Etanercept

O etanercept (ETN) é formado por um dímero recombinante composto por duas proteínas recetoras do TNF ligadas a uma porção Fc de imunoglobulina 1 (IgG1) humana.⁶³ Tem uma administração por via SC e a sua concentração sérica máxima é atingida em 24 horas. Os efeitos clínicos ocorrem entre a quarta e oitava semanas. Não foram observados aumentos da concentração sérica, em doentes com insuficiências hepática e renal.^{64,65} Está indicado no tratamento da AR moderada a grave, artrite idiopática juvenil (AIJ), AP, espondilite anquilosante grave, espondiloartrite axial (EA) não radiográfica grave e psoríase em placas.⁶⁶ A evidência atual sugere a suspensão do ETN na semana 2, nas situações em que a posologia é semanal (Tabela 4).¹⁷

1.3.1.3 Adalimumab

O adalimumab (ADA) é uma IgG1 recombinada com afinidade para o TNF- α humano. Liga-se ao TNF- α impedindo a

sua interação com os recetores na superfície celular.⁶⁷ É administrado por via SC a cada duas semanas.⁶⁸ O ADA é utilizado para o tratamento da AR, AP, EA, AIJ, psoríase em placas, doença de Crohn, colite ulcerosa, hidrosadenite supurativa e uveíte não infecciosa.⁶⁹ Nas situações em que o ADA está prescrito de 2 em 2 semanas, a cirurgia deverá ser planeada para a semana 3, segundo as recomendações mais atuais (Tabela 4).¹⁷

1.3.1.4 Certolizumab pegol

É um dos mais recentes inibidores do TNF- α . Atua ligando-se ao TNF- α impedindo-o de interagir com os seus recetores na superfície celular.⁷⁰ A sua estrutura química minimiza os efeitos nefastos de citotoxicidade, aumenta o tempo de semivida do fármaco e consequentemente possibilita um menor número de administrações.⁷¹ É administrado por via SC em seringas pré-cheias. Indicado no tratamento da AR ativa, EA, AP e psoríase em placas.⁷² Quando é feita a sua administração a cada 4 semanas, a cirurgia deve ser planeada para a semana 5, segundo a evidência atual (Tabela 4).¹⁷

1.3.1.5 Golimumab

O golimumab (GOL) é um anticorpo monoclonal IgG1 humano.⁷³ Foi aprovado em setembro de 2009 pela EMA, como uma injeção SC de 50 mg mensal para o tratamento de adultos com formas ativas, moderadas a graves de AR, AP progressiva e em fase ativa, EA, colite ulcerosa moderada a severa e AIJ.⁷⁴ De acordo com a sua posologia, as *guidelines* mais recentes recomendam a programação do procedimento cirúrgico para a semana 5 (Tabela 4).¹⁷

1.3.2 Inibidores do IL-1

1.3.2.1 Anacinra

O anacinra (ANA) é um antagonista do recetor tipo 1 das IL-1.⁷⁵ O ANA é o primeiro e o único tratamento para a AR que neutraliza a atividade da IL-1, administrado por via SC diariamente.⁷⁶ Howe *et al*⁷⁷ recomendaram a administração do ANA um a dois dias antes e dez dias após a cirurgia pelo risco de supressão da função do sistema imunológico. Entretanto, Mushtaq *et al*⁷⁸ com base em modelos animais, sugeriram que o ANA afeta adversamente a cicatrização de feridas, pelo que deve ser realizado uma semana antes da cirurgia e reiniciado somente após a cicatrização cirúrgica. As orientações do ACR/AAHKS para os doentes sob tratamento com ANA advogam a programação da cirurgia para o dia 2, com base numa posologia diária (Tabela 4).¹⁷

1.3.3 Inibidores do IL-6

1.3.3.1 Tocilizumab

O tocilizumab (TOC) é um anticorpo monoclonal, produzido através da recombinação de IgG1 com o recetor da IL-6,

Tabela 4. Continuação/Suspensão dos DMARDs biológicos no perioperatório

Agentes biológicos*	Posologia	Programação cirúrgica
Infliximab	Cada 4,6 ou 8 semanas	Semana 5, 7 ou 9
Etanercept	Semanal ou duas vezes por semana	Semana 2
Adalimumab	Semanal ou cada 2 semanas	Semana 2 ou 3
Certolizumab pegol	Cada 2 ou 4 semanas	Semana 3 ou 5
Golimumab	Cada 4 ou 8 semanas	Semana 5 ou 9
Anacinra	Diário	Dia 2
Tocilizumab	Semanal ou cada 4 semanas	Semana 2 ou 5
Ustecinumab	Cada 12 semanas	Semana 13
Secucinumab	Cada 4 semanas	Semana 5
Abatacept	Semanal ou cada 4 semanas	Semana 2 ou 5
Rituximab	Cada 4-6 meses	Mês 7
Belimumab	Cada 4 semanas	Semana 5

*Reiniciar os agentes biológicos ao 14º dia do pós-operatório, se ferida cirúrgica com sinais de cicatrização e sem evidência de infeção

que previne a ligação do complexo IL-6/IL-6R e os seus efeitos pró-inflamatórios.⁷⁹ Apresenta uma administração SC semanal ou endovenosa mensal e está indicado no tratamento de AR severa e progressiva em doentes que não fizeram MTX; na AR moderada a severa cujos tratamentos anteriores com outros DMARDs não funcionaram ou não foram tolerados; e na AIJ resistente a outros tratamentos.⁸⁰ O TOC embora não associado a taxas de infeção elevadas, o processo de cicatrização da ferida cirúrgica é mais moroso.⁸¹ Num estudo com 22 pacientes tratados com TOC submetidos a cirurgia que decorreu entre infusões do fármaco com uma média de 16,1 dias da infusão anterior, verificou-se que não ocorreram infeções no período pós-operatório.⁸² Segundo as recomendações mais recentes, em caso de uma administração semanal, o procedimento cirúrgico deve ser programado para a semana 2 (Tabela 4).¹⁷

1.3.4 Inibidores do IL-12/IL-23

1.3.4.1 Ustecinumab

As IL-12 e IL-23 estão envolvidos na diferenciação dos linfócitos T, em T *helper* tipo 1 (Th1) e T *helper* tipo 17 (Th17), que desempenham um papel importante na patogénese de múltiplas DRI.⁸³ A associação dos agentes biológicos anti-IL-12/23 com outros biológicos ou agentes convencionais pode tornar-se vantajosa devido ao potencial sinérgico de atuação.^{64,84,85} O ustecinumab (UST) é um anticorpo monoclonal humano que inibe a atividade daquelas interleucinas e está indicado no tratamento da psoríase em placas e na AP.⁸⁶ É administrado por via SC com uma frequência de manutenção de 12 em 12 semanas. Por ter indicação terapêutica na doença de Crohn, os poucos estudos realizados nestes doentes mostraram que a taxa

de infeções não é maior pelo uso do UST, em comparação com os grupos controlo.^{87,88} Considerando as mais recentes *guidelines*, nos doentes a quem é prescrito o UST na posologia de manutenção, o procedimento cirúrgico deverá ser programado para a semana 13 (Tabela 4).¹⁷

1.3.5 Inibidores do IL-17

1.3.5.1 Secucinumab

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória produzida pelos linfócitos Th17.⁸⁹ O secucinumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga seletivamente à IL-17, inibindo a sua interação com o recetor respetivo. A sua ação vai impedir a libertação de citocinas pró-inflamatórias e de outros mediadores. Este anticorpo foi aprovado para o tratamento da AP, da psoríase em placas e da espondilite anquilosante. É administrado sob a forma de injeção SC, com uma dose mensal de manutenção.⁹⁰ Nestas condições, os procedimentos cirúrgicos devem ser propostos para a semana 5 (Tabela 4).¹⁷

1.3.6 Inibidores da co-estimulação dos linfócitos T

1.3.6.1 Abatacept

O abatacept (ABA) modula as respostas inflamatórias dependentes dos linfócitos T, diminuindo a produção de TNF- α , interferon- γ e IL-2.⁹¹ O ABA está indicado no tratamento da AR ativa moderada a grave, na AP e na AIJ. Está disponível em solução para perfusão, com uma posologia mensal, e uma solução injetável por via SC, semanal. Um estudo retrospectivo com doentes tratados com ABA para a AR, evidenciou ausência de infeções da incisão cirúrgica ou atrasos na sua cicatrização, após interrupção do fármaco por um período de 15,9 dias antes da cirurgia.⁹² Um outro estudo mostrou uma baixa taxa de complicações cirúrgicas para um tempo médio de suspensão do fármaco no pré-operatório de 5,9 semanas.⁹³ As recomendações atuais sugerem, para o caso de uma administração mensal do ABA, o planeamento da cirurgia para a semana 5 (Tabela 4).¹⁷

1.3.7 Inibidores dos linfócitos B

1.3.7.1 Rituximab

O rituximab (RTX) é um anticorpo monoclonal quimérico que atua nos recetores CD20 presentes na superfície das células B, responsáveis pela expressão de citocinas pró-inflamatórias e de autoanticorpos na AR.⁹⁴ É o único fármaco biológico desta classe aprovado para o tratamento da AR.⁹⁵ Tem indicação na AR grave, em que falhou a terapêutica com agentes antiTNF- α , preferencialmente em associação com o MTX, mas também com outros DMARDs. O RTX está disponível numa solução para perfusão⁹⁶ e a sua prescrição habitual é de duas doses com duas semanas de intervalo entre elas, cada quatro/seis meses. Um estudo prospetivo com 133

doentes sob RTX, concluiu que o risco de complicações pós-operatórias não parece estar relacionado com o tempo de suspensão do fármaco.⁹⁷ Apesar da escassez de dados sobre os riscos associados ao RTX no perioperatório, as diretrizes do ACR/AAHKS recomendam o agendamento da cirurgia para o mês 7 (Tabela 4).¹⁷

1.3.7.2 Belimumab

É um anticorpo monoclonal humano específico para a proteína humana solúvel estimuladora dos linfócitos B (BLyS). O fármaco não se liga diretamente às células B, mas ao ligar-se à proteína BLyS reduz a diferenciação das células B em células produtoras de imunoglobulinas. Foi aprovado para o tratamento do LES, doença na qual níveis elevados da proteína BLyS pode ser encontrado. A sua administração é feita por via SC, com uma posologia de manutenção mensal.^{98,99} As orientações atuais baseiam a sua recomendação no intervalo entre as doses e sugerem planejar a cirurgia para a semana 5 (Tabela 4).¹⁷

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A literatura sobre o manuseamento perioperatório dos fármacos antirreumáticos nos doentes com DRI é escassa. Em relação aos sDMARDs, os resultados são controversos e contraditórios.^{12,13,21,22,35,36} No entanto, as orientações mais recentes vêm dar indicações mais precisas sobre a continuidade e tempos de suspensão destes fármacos.¹⁷ No que se refere à suspensão dos agentes biológicos, até então as publicações têm sugerido a sua descontinuação baseada na semivida dos fármacos.⁵³⁻⁵⁵ Contudo, as recomendações mais atuais consideram o ciclo de dosagem do agente biológico o indicador para a determinação do intervalo de suspensão, planeando a intervenção cirúrgica para o fim de cada ciclo terapêutico.¹⁷ Continuar a terapêutica pode dificultar a cicatrização de feridas e predispor a infeções e descontinuação pode induzir uma agudização da doença, com repercussões nos *outcomes* cirúrgicos.

Conhecer a medicação crónica dos doentes com DRI admitidos para cirurgia ortopédica e a sua gestão no período perioperatório é fundamental para melhorar a prática clínica do anestesiológista e estabelecer uma uniformização de procedimentos e eficiente gestão do risco. O reumatologista, o médico prescritor e real conhecedor da farmacologia destes agentes, assume um papel crucial nessa gestão. De fato, o sucesso do manuseamento da terapêutica antirreumática no perioperatório requer uma abordagem multidisciplinar. Mais estudos são necessários nesta área para melhorar o cuidado ao doente com DRI admitido para cirurgia ortopédica.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Submissão: 27 de maio, 2019 | Received: 27th of May, 2019

Aceitação: 10 de outubro, 2019 | Accepted: 10th of October, 2019

Publicado: 31 de dezembro, 2019 | Published: 31st of December, 2019

REFERÊNCIAS

1. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, et al. EpiReumaPt – Um sonho antigo, uma necessidade atual. *Médico News*. 2015;6-9.
2. Mertelsmann-Voss C, Lyman S, Pan TH, Goodman SM, Figgie MP, Mandl LA. US trends in rates of arthroplasty for inflammatory arthritis including rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1432-9. doi: 10.1002/art.38384.
3. Nikiphorou E, Carpenter L, Morris S, Macgregor AJ, Dixey J, Kiely P, et al. Hand and foot surgery rates in rheumatoid arthritis have declined from 1986 to 2011, but large-joint replacement rates remain unchanged: results from two UK inception cohorts. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1108-9. doi: 10.1002/art.38344.
4. Mertelsmann-Voss C, Lyman S, Pan TJ, Goodman S, Figgie MP, Mandl LA. Arthroplasty rates are increased among US patients with systemic lupus erythematosus:1991-2005. *J Rheumatol*. 2014;41:867-74.
5. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:785-91. doi: 10.1002/art.38344.
6. Gualtierotti R. Understanding cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: still a long way to go. *Atherosclerosis*. 2017;256:123-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.009.
7. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Artusi C, Lubrano E. Focus on the potential effects of treatments for spondylarthritis on cardiovascular risk. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10:307-15. doi: 10.1586/1744666X.2014.875468.
8. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317.
9. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
10. Smyth EM, FitzGerald GA. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, & related compounds. In: Katzung BG, Trevor AJ, Masters SB, editors. *Basic and clinical pharmacology*. 13th ed. Philadelphia: McGraw-Hill Education-Europe Publisher; 2015. p 313-29.
11. Bird P, Griffiths H, Littlejohn G. Methotrexate in rheumatoid arthritis: efficacy and safety. *J Pharmacovigil*. 2014;2:8-11.
12. Bridges SL, López-Méndez A, Han KH, Tracy IC, Alarcón GS. Should methotrexate be discontinued before elective orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 1991;18:984-8.
13. Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1991;34:146-52.
14. Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J. Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg Am*. 2002;27:449-55.
15. Sany J, Anaya JM, Canovas F, Combe B, Jorgensen C, Saker S, et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993;20:1129-32.
16. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:214-7.
17. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheum*. 2017;69:1538-51. doi: 10.1002/art.40149.
18. Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G, LEADER Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology*. 2013;52:1132-40. doi: 10.1093/rheumatology/kes321.
19. Cannon GW, Kremer JM. Leflunomide. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004;30:295-309.
20. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39:655-65.
21. Fuerst M, Möhl H, Baumgärtel K, Rütter W. Leflunomide increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Rheumatol Int*. 2006;26:1138-42.
22. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2003;9:115-8.
23. Ogrendik M. Antibiotics for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Gen Med*. 2013;27:43-7.
24. Gaffo A, Saag KG, Curtis JR. Treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63:2451-65.
25. Feely MG, O'Dell JR. Update on the use of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in the management of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:316-20. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833838f7.
26. Gibofsky A. Combination therapy for rheumatoid arthritis in the era of biologicals. *HSS J*. 2006;2:30-41. doi: 10.1007/s11420-005-0133-z.
27. Rynes RI. Ophthalmologic safety of long-term hydroxychloroquine sulfate treatment. *Am J Med*. 1983;75:35-9.
28. Escalante A, Beardmore TD. Risk factors for early wound complications after orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:1844-51.
29. Loudon JR. Hydroxychloroquine and postoperative thromboembolism after total hip replacement. *Am J Med*. 1988;85:57-61.
30. Muniz LF, Pereira RM, Silva TF, Bonfá E, Borba EF. Impact of therapy on metabolic syndrome in young adult premenopausal female lupus patients: beneficial effect of antimalarials. *Arthritis Care Res*. 2015;67:1255-62. doi: 10.1002/acr.22593.
31. Fasano S, Margiotta DP, Navarini L, Pierro L, Pantano I, Riccardi A, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus*. 2017;26:1463-72. doi: 10.1177/0961203317722847.
32. Fasano S, Pierro L, Pantano I, Iudici M, Valentini G. Long-term hydroxychloroquine therapy and low-dose aspirin may have an additive effectiveness in the primary prevention of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2017;44:1032-8. doi: 10.3899/jrheum.161351.
33. Cronstein BN. Pharmacogenetics in the rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:ii25-ii27.
34. Tavadia SM, Mydlarski PR, Reis MD, Mittmann N, Pinkerton PH, Shear N, et al. Screening for azathioprine toxicity: a pharmacoeconomic analysis based on a target case. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:628-32.
35. Busti AJ, Hooper JS, Amaya CJ, Kazi S. Effects of perioperative anti-inflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing. *Pharmacotherapy*. 2005;25:1566-91.
36. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:878-83.
37. Palmisano AC, Kuhn AW, Urquhart AG, Pour AE. Post-operative medical and surgical complications after primary total joint arthroplasty in solid organ transplant recipients: a case series. *Int Orthop*. 2017;41:13-9. doi: 10.1007/s00264-016-3265-5.
38. Klement MR, Penrose CT, Bala A, Wellman SS, Bolognesi MP, Seyler TM. How do previous solid organ transplant recipients fare after primary total knee arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2016;31:609-615.e1. doi: 10.1016/j.arth.2015.10.007.
39. Hardinger K, Magee CC. Pharmacology of cyclosporine and tacrolimus. *UpToDate*. Waltham, MA:UpToDate Inc.;2019 [consultado 2019 Abr 10]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/>.
40. Friemann S, Feuring E, Padberg W, Ernst W. Improvement of nephrotoxicity, hypertension and lipid metabolism after conversion of kidney transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus. *Transplant Proc*. 1998;30:1240-2.
41. Friemann S, Stopp K, Christ B, Weimer R, Padberg W, Ernst W. Conversion to tacrolimus in hyperlipidemic patients. *Transplant Proc*. 1999;31:415-435.
42. Thorp M, DeMattos A, Bennett W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism, cholesterol. *Transplantation*. 2000;69:1218-20.
43. Garcia SG, Lopes LS, Schott KL, Beck ST, Pomblum VJ. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab*. 2004;40:393-401.
44. Mele TS, Halloran PF. The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology*. 2000;47:215-45.
45. Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JO. Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation. *J Bras Nefrol*. 2010;32:75-82.
46. Humar A, Ramcharan T, Denny R, Gillingham KJ, Payne WD, Matas AJ. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation*. 2001;72:1920-3.
47. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three

- dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1895-905. doi: 10.1002/art.24567.
48. European Medicines Agency. Um resumo sobre Xeljanz® (tofacitinib) e porque está autorizado na União Europeia. EMA/353299/2018. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2018. EMA/353299/2018.
49. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information XELJANZ® (tofacitinib). Reference ID: 3891137. Washington: Food and Drug Administration; 2016.
50. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol.* 2014;41:837-52. doi: 10.3899/jrheum.130683.
51. Woodruff RS, Ruderman EM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:639-52. doi: 10.1038/nrrheum.2011.145.
52. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2012;51:v38-47. doi: 10.1093/rheumatology/kes114.
53. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery? A systematic review of the evidence. *Rheumatol Int.* 2012;32:5-13. doi: 10.1007/s00296-011-2040-6.
54. Härle P, Straub RH, Fleck M. Perioperative management of immunosuppression in rheumatic diseases-what to do? *Rheumatol Int.* 2010;30:999-1004.
55. Goodman SM, Paget S. Perioperative drug safety in patients with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:747-59. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.006.
56. Jung YO, Kim HA. Recent paradigm shifts in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2012;27:378-87.
57. Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:9784-8.
58. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, et al. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:495-500. doi: 10.1007/s10067-009-1346-1.
59. Johnson BK, Goodman SM, Alexiades MM, Figgie MP, Demmer RT, Mandl LA. Patterns and associated risk of perioperative use of anti tumor necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee replacement. *J Rheumatol* 2013;40:617-23. doi: 10.3899/jrheum.121171.
60. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Yano K, et al. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor-alpha blockers decreases complications? *Rheumatology* 2010;49:341-7. doi: 10.1093/rheumatology/kep376.
61. Maini RN, Feldmann M. How does infliximab work in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res.* 2002;4:S22-8.
62. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-50. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
63. Haraoui B, Bykerk V. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:99-105.
64. Korkina L, Trakhtman P, De Luca C, Leoni L, Raskovic D, Pastore S. Efficacy and safety of biologicals against immune-mediated diseases: do benefits outweigh risks? *Drugs Today.* 2010;46:119-36. doi: 10.1358/dot.2010.46.2.1452078.
65. Mössner R, Schön MP, Reich K. Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008;26:486-502. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.030.
66. European Medicines Agency. European public assessment report for Enbrel® (etanercept) summary for the public. EMA/398383/2014. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2014.
67. Furst DE, Ulrich RW, Prakash S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics & drugs used in gout. In: Katzung BG, Trevor AJ, Masters SB, editors. *Basic and clinical pharmacology.* 12th ed. Philadelphia: McGraw-Hill Education-Europe Publisher; 2012. p 635-57.
68. Kukar M, Petryna O, Efthimiou P. Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Biologics.* 2009;3:443-57.
69. European Medicines Agency. European public assessment report for Humira® (adalimumab) summary for the public. EMA/518634/2017. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2017.
70. Deeks ED. Certolizumab pegol: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2013;73:75-97. doi: 10.1007/s40265-013-0009-3.
71. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *MAbs.* 2010;2:137-47.
72. European Medicines Agency. European public assessment report for Cimzia® (certolizumab pegol) summary for the public. EMA/326020/2018. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2018.
73. European Medicines Agency. European public assessment report for Simponi® (golimumab) product information. EMA/H/C/000992-X/0083/G. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2019.
74. European Medicines Agency. European public assessment report for Simponi® (golimumab) summary for the public. EMA/552/2019. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2019.
75. Law V, Knox C, Djoumbou Y, Jewison T, Guo AC, Liu Y, et al. DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism. *Nucleic Acids Res.* 2014;42:D1091-7. doi: 10.1093/nar/gkt1068.
76. European Medicines Agency. European public assessment report for Kineret® (anakinra) medicine overview. EMA/155197/2018. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2018.
77. Howe CR, Gardner GC, Kadel NJ. Perioperative medication management for the patient with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006;14:544-51.
78. Mushtaq S, Goodman SM, Scanzello CR. Perioperative management of biologic agents used in treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Ther.* 2011;18:426-34. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181cb4042.
79. Hennigan S, Kavanaugh A. Interleukin-6 inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4:767-75.
80. European Medicines Agency. European public assessment report for RoActemra® (tocilizumab) medicine overview. EMA/490275/2018. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2018.
81. Momohara S, Hashimoto J, Tsuboi H, Miyahara H, Nakagawa N, Kaneko A, et al. Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre Tocilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. *Mod Rheumatol.* 2013;23:440-9. doi: 10.1007/s10165-012-0683-0.
82. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H, Nampei A, Nakahara H, Yoshio N, et al. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:654-7. doi: 10.1136/ard.2008.090068.
83. Shah K, Lee WW, Lee SH, Kim SH, Kang SW, Craft J, et al. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R53. doi: 10.1186/ar2964.
84. Menter A. The status of biologic therapies in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Cutis.* 2009;84:14-24.
85. Rozenblit M, Lebwohl M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2009;22:56-60.
86. European Medicines Agency. European public assessment report for Stelara® (ustekinumab) summary for the public. EMA/636854/2016. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2016.
87. Shim HH, Ma C, Kotze PG, Seow CH, Al-Farhan H, Al-Darmaki AK, et al. Preoperative ustekinumab treatment is not associated with increased postoperative complications in Crohn's disease: a Canadian multi-centre observational cohort study. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2018;1:115-23. doi: 10.1093/jcag/gwy013.
88. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, Hyman N, Smith R, Ovsepyan G, et al. Postoperative outcomes in ustekinumab-treated patients undergoing abdominal operations for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12:402-7. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx163.
89. Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights.* 2014;5:9-19.
90. European Medicines Agency. European public assessment report for Cosentyx® (secukinumab) summary for the public. MA/780949/2015. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2015. E
91. European Medicines Agency. European public assessment report for Orenzia® (abatacept) product information. EMA/H/C/000701-IG/1059. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2019.
92. Nishida K, Nasu Y, Hashizume K, Nakahara R, Ozawa M, Harada R, et al. Abatacept management during the perioperative period in patients with rheumatoid arthritis: report on eight orthopaedic procedures. *Mod Rheumatol.* 2014;24:544-5. doi: 10.3109/14397595.2013.874758.
93. Latourte A, Gottenberg JE, Luxembourg C, Pane I, Claudepierre P, Richette P, et al. Safety of surgery in patients with rheumatoid arthritis treated by abatacept: data from the French Orenzia in Rheumatoid Arthritis Registry. *Rheumatology.* 2017;56:629-37. doi: 10.1093/rheumatology/kew476.
94. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.
95. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:87-100.
96. European Medicines Agency. European public assessment report for MabThera® (rituximab) summary for the public. EMA/424820/2016. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2016.
97. Godot S, Gottenberg JE, Paternotte S, Pane I, Combe B, Sibilia J, et al. Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: data from the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1874-9.
98. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BlyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2009;119:1066-73.
99. European Medicines Agency. European public assessment report for Benlysta® (belimumab) summary for the public. EMA/676149/2017. Amsterdam: European Medicines Agency, Science Medicines Health; 2017.