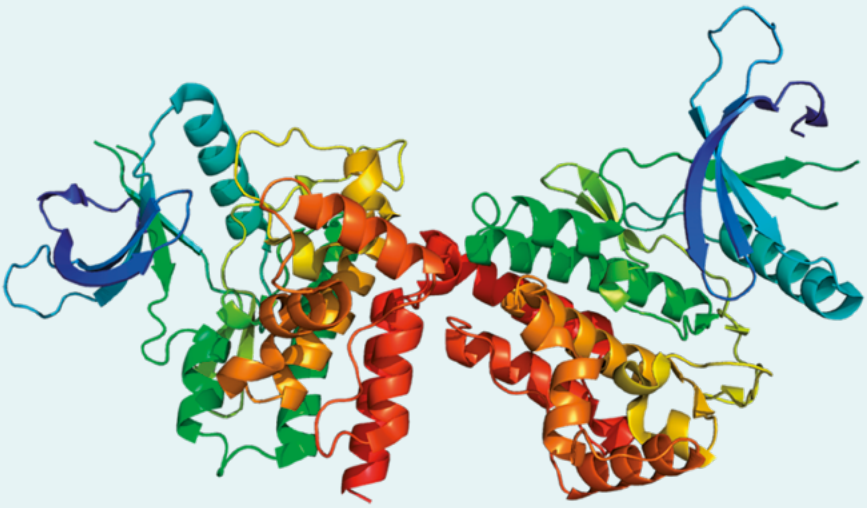
RADAR
INFORMAÇÃO CIENTÍFICA
Nº 12 • ANO 3
abr/mai/jun 2019
Sociedade Brasileira de Reumatologia

EDITORIAL



A passos largos

Em meio a turbulência política, grave crise econômica e imensos desafios sociais, o Brasil em 2019 parece fadado à estagnação. Enquanto se torce por bom senso e melhor gestão em todos os setores da nossa democracia, o RADAR SBR traz ao reumatologista brasileiro a sua nova edição. Acompanhamos os largos passos da pesquisa básica, clínica e translacional em reumatologia e apontamos aos colegas da SBR os destaques da literatura especializada com potencial aplicabilidade a nossa rotina clínica.

Avanços no entendimento dos mecanismos fisiopatogênicos nas várias doenças com que lida o reumatologista, possíveis implicações terapêuticas e as relações com as diversas comorbidades fazem parte de mais uma edição do nosso RADAR SBR. Abordamos os mecanismos inflamatórios subjacentes ao processo de fragilidade óssea e seu manejo com agentes antirreabsortivos e anabólicos, aspectos práticos do descalonamento de medicamentos modificadores do curso de doença (MMCD) na artrite reumatoide, novas métricas e atualização das recomendações de manejo do lúpus eritematoso sistêmico (LES), além de outros tópicos de interesse na prática clínica. Esperamos que esta lupa da produção científica em nossa especialidade venha agregar valores e novos olhares à prática do dia-a-dia.

Boa leitura a todos!

Muito obrigado.

Charlles Heldan de Moura Castro
Edgard Torres dos Reis Neto
Eduardo dos Santos Paiva
Thauana Luiza de Oliveira

Sociedade Brasileira de Reumatologia

Diretoria Executiva da SBR
Gestão 2018-2020

Presidente
José Roberto Provenza
Secretário
José Eduardo Martinez
1º Secretário
Dawton Torigoe
2ª Secretária
Sandra Hiroko Watanabe
Tesoureiro
Luiz Carlos Latorre
Vice-tesoureiro
Eduardo de Souza Meirelles
Diretor Científico
Eduardo dos Santos Paiva
Ouvidor
Cesar Emile Baaklini
Presidente Eleito
Ricardo Machado Xavier

RADAR SBR
Coordenação editorial
Charlles Heldan de Moura Castro, CRM SP 76801
Edgard Torres dos Reis Neto, CRM SP 114511
Thauana Luiza de Oliveira, CRM SP 152304

Sociedade Brasileira de Reumatologia
Av. Brig. Luís Antônio, 2.466, conjuntos 92/93/94
01402-000 - São Paulo - SP
Tel.: (11) 3289-7165 / 3266-3986

www.reumatologia.org.br
@ contato@reumatologia.org.br
@ boletimsbr@hotmail.com

AMB Associação Médica Brasileira
PANLAR

Representante na Panlar
Adil Muhib Samara
Antônio Carlos Ximenes
Cesar Emile Baaklini
Maria Amazile Ferreira Toscano
Representante no Ministério da Saúde
Ana Patrícia de Paula - Brasília
Georges Basile Christpoulos
Mário Soares Ferreira
Representante na AMB
Eduardo de Souza Meirelles
Luís Piva Júnior
Rina Dalva Neubarth Giorgi

A *'inflamm-ageing'* do osso

O envelhecimento compromete a capacidade de regeneração do tecido ósseo e interfere negativamente com os mecanismos de reparo da fratura. Um dos mecanismos centrais para explicar esse declínio é que as células-tronco e progenitoras esqueléticas (CTPEs) são mais propensas a se diferenciarem em adipócitos produtores de gordura do que em osteoblastos formadores de tecido ósseo. Novas pesquisas indicam que essa alteração no perfil preferencial de diferenciação das CTPEs ocorre como resultado da inflamação crônica que se desenvolve à medida que envelhecemos.

Em virtude de um desequilíbrio entre a imunidade adaptativa e inata, bem como como consequência do acúmulo progressivo de células senescentes, o envelhecimento é marcado por níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios, num processo conhecido como 'inflamação do envelhecimento' *('inflamm-ageing')*.

Pesquisa recentemente publicada na renomada *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* demonstrou o papel fundamental das CTPEs no reparo de lesões ósseas. Os autores demonstraram que há redução significativa nas CTPEs durante o envelhecimento e que o baixo número de tais células progenitoras correlaciona-se com retardo no processo de reparo a fraturas em uma coorte de pacientes fraturados. O achado em humanos foi replicado em um modelo animal com declínio na cicatrização óssea associado à idade. No modelo murino havia aumento da senescência celular causada por um ambiente pró-inflamatório sistêmico e local como o principal contribuinte para o declínio no número e função das CTPEs. Havia melhor regeneração óssea e maior número de CTPEs em camundongos jovens (12 semanas) do que em camundongos "idosos" (52 semanas).

Desacoplando a inflamação sistêmica associada ao envelhecimento do envelhecimento cronológico por meio do uso de camundongos com deleção do gene Nfkb1, os autores mostraram que o ambiente altamente inflamatório, e não a idade cronológica, é o principal responsável pela diminuição do número e da função das CTPEs.

Os pesquisadores também mostraram que o tratamento de camundongos idosos (52 semanas) com anti-inflamatórios não-hormonais (AINHs) resultou em um aumento no número de CTPEs, enquanto a capacidade de diferenciação em osteoblastos e a função dessas células se tornaram mais osteogênicas, lembrando CTPEs de camundongos jovens. Dessa forma, os autores postulam que o uso de AINHs antes de cirurgia ortopédica eletiva poderia melhorar o número e a função das células estromais progenitoras e eventualmente melhorar os desfechos de reparo das lesões ósseas. O estudo estabelece as CTPEs como alvo específico de novos ensaios que avaliem a modulação dessa população celular e suas consequências sobre a homeostase óssea e o reparo das fraturas.

Josephson, A. M. *et al.*
AGE-RELATED INFLAMMATION TRIGGERS SKELETAL STEM/PROGENITOR CELL DYSFUNCTION.
Proceedings of the National Academy of Sciences Apr 2019, 116 (14) 6995-7004; DOI: 10.1073/pnas.1810692116.

Antirreabsortivos e anabólicos no manejo da fragilidade óssea.

Os agentes antirreabsortivos reduzem o risco de fratura reduzindo a remodelação óssea, de modo que menos unidades de remodelação estão disponíveis para remodelar o osso. A fragilidade óssea não é abolida por estas drogas porque a deterioração microestrutural existente não é revertida, a remodelação não suprimida continua produzindo deterioração microestrutural e o osso não remodelado se torna mais mineralizado podendo se tornar frágil. Por outro lado, os agentes anabólicos reduzem o risco de fratura ao estimular a formação de osso novo, o que restaura parcialmente o volume e a microestrutura ósseas. Em revisão muito detalhada sobre o tema na Nature Reviews Rheumatology, os professores Ego Seeman e T.J. Martin apresentam uma visão geral das bases estruturais da fragilidade óssea, dos mecanismos de remodelação e de como atuam os agentes anabólicos e antirreabsortivos.

Os autores apresentam os desafios da área particularmente relacionados à identificação de pacientes com fragilidade óssea que requerem indicação de intervenção farmacológica e que são frequentemente negligenciados, bem como a necessidade de aumentar a adesão ao tratamento em longo prazo e tornar as estratégias terapêuticas verdadeiramente efetivas.

A revisão pontua que os antirreabsortivos foram um bom começo e têm um papel contínuo na redução do risco de fraturas; entretanto, a deterioração microestrutural existente não é revertida por essas drogas. Na melhor das hipóteses, a progressão da deterioração é retardada pelos bisfosfonatos e interrompida pelo denosumabe, desde que a adesão do paciente ao regime terapêutico seja rigorosa. Esses agentes parecem proporcionar redução de 50% no risco de fratura vertebral e quadril e de 20-30% no risco de fratura não vertebral, efeito muito desejável, particularmente porque as fraturas não vertebrais são responsáveis por ~80% de todas as fraturas por fragilidade. Por sua vez, os agentes anabólicos restauram parcialmente a microestrutura óssea. Pelo menos algumas evidências demonstram que os agentes anabólicos podem reduzir as taxas de fratura mais efetivamente do que os agentes antirreabsortivos *(Saag, K. G.* et al. *Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N. Engl. J. Med. 377, 1417–1427 (2017); Kendler, D. L.* et al. *Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 391, 230–240 (2018)).*

Como apenas esses dois estudos demonstraram essa eficácia anti-fratura superior dos agentes anabólicos sobre antirreabsortivos, serão necessárias mais evidências para que uma nova abordagem terapêutica tenha lugar. Uma vez confirmados, os agentes anabólicos podem ser apropriados como terapia de primeira linha para prevenir as primeiras fraturas em alguns indivíduos, como aqueles com deterioração microestrutural grave ou indivíduos que sofrem fraturas apesar da terapia antirreabsortiva. A evidência de prevenção das fraturas do quadril com agentes anabólicos é limitada e também precisa de confirmação. O uso de terapia anabólica seguida de terapia antirreabsortiva e a combinação de agentes antirreabsortivos e anabólicos são estratégias de tratamento que podem oferecer eficácia anti-fratura superior ao uso isolado dos medicamentos e devem ser o foco de futuras pesquisas.

Ego Seeman & T. J. Martin.
ANTIRESORPTIVE AND ANABOLIC AGENTS IN THE PREVENTION AND REVERSAL OF BONE FRAGILITY.
Nature Reviews Rheumatology 15, pages 225–236 (2019).

Dor neuropática e sensibilização central em pacientes com osteoartrite de joelhos: alerta para o maior risco de persistência de dor moderada a intensa no pós-operatório tardio de artroplastia

A falência articular ocasionada pela osteoartrite (OA) de joelhos é uma das indicações mais frequentes de artroplastia. Contudo, em nossa prática clínica, vivenciando o pós-operatório de nossos pacientes submetidos a essa intervenção cirúrgica, percebemos o quanto os resultados relacionados ao controle de dor e função são heterogêneos e muitas vezes, frustrantes.

Sabe-me que a fisiopatologia que leva à dor nos pacientes com OA de joelhos é complexa e vai além do componente nociceptivo. Diversos pacientes apresentam também características de dor neuropática, cursando adicionalmente com sensibilização central, por mecanismos ainda pouco elucidados.

O objetivo desse estudo foi avaliar características clínicas e de sensibilização central, por meio de ressonância nuclear magnética funcional (RNMf) em pacientes com OA de joelhos e relacioná-las ao desfecho da artroplastia (melhora da dor e qualidade de vida), intervenção que trata apenas o mecanismo nociceptivo da dor.

Por meio da aplicação de questionários e da realização de testes físicos para dor, os pacientes foram classificados em dois grupos: o de dor nociceptiva (n=10) e o de dor neuropática (n=14).

De uma maneira geral, houve melhora dos aspectos psicológicos da vida dos pacientes de ambos os grupos um ano após a artroplastia, com exceção da ansiedade, catastrofização da dor e distúrbio do sono; aqueles pacientes com dor neuropática mantiveram piores índices dos dois primeiros parâmetros quando comparados àqueles com dor nociceptiva.

A RNMf realizada com estímulo doloroso no momento do pré-operatório mostrou menor atividade do córtex cingulado anterior rostral e aumento da atividade do bulbo ventromedial rostral em pacientes com dor neuropática quando comparados àqueles com dor nociceptiva, evidenciando a sensibilização central da dor. A maioria desses pacientes com sensibili-

zação central e dor neuropática mantiveram dor moderada a intensa um ano após a artroplastia.

Ainda que o estudo tenha limitações metodológicas, como o reduzido número de participantes e o fato de a RNMf não permitir diferenciar entre a ativação de sistemas inibitórios ou de facilitação da dor no momento do estímulo doloroso, podemos considerar os resultados obtidos como um alerta para o nosso dia-a-dia: devemos abordar os nossos pacientes com OA de maneira individual e integrada. O mecanismo predominante de dor deve ser bem caracterizado e devem ser implementadas estratégias farmacológicas e não farmacológicas direcionadas a cada componente da dor. Caso contrário, o encaminhamento isolado para a artroplastia pode levar a resultados desanimadores.

Soni A, Wanigasekera V, Mezue M, *et al.*
CENTRAL SENSITIZATION IN KNEE OSTEOARTHRITIS: RELATING PRESURGICAL BRAINSTEM NEUROIMAGING AND PAINDETECT-BASED PATIENT STRATIFICATION TO ARTHROPLASTY OUTCOME.
Arthritis Rheumatol. 2019 Apr;71(4):550-560.

Descalonamento do tratamento imunossupressor na artrite reumatoide: anti-TNF ou droga sintética primeiro? Resultados do estudo TARA

O descalonamento do tratamento da artrite reumatoide (AR) oferece algumas vantagens ao paciente e à sociedade, como menores custos do tratamento e redução de eventos adversos, particularmente aqueles relacionados à imunossupressão, como as infecções.

Todavia, ainda temos dúvidas em relação à melhor estratégia para o descalonamento naqueles pacientes em uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos (MMCDb) em adição aos sintéticos (MMCDs), particularmente quando o tratamento da AR não foi iniciado em sua fase inicial.

O estudo TARA (TApering strategies in Rheumatoid Arthritis), ensaio randomizado, multicêntrico e cego, realizado de 2011 a 2016 na Holanda, abordou o tema.

Foram incluídos 189 pacientes com AR com bom controle de doença, definido por DAS-44 ≤2,4 e até uma articulação edemaciada, presentes em ao menos duas consultas com intervalo de três meses e que estivessem em uso de um MMCDs e um agente anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF). Os pacientes foram randomizados em dois grupos para o descalonamento: no primeiro – grupo 1 (n=94), a estratégia foi redução gradual do MMCDs (redução da dose pela metade, seguida após três meses de nova redução pela metade e por fim, após três meses, suspensão); no segundo grupo – grupo 2 (n=95), a estratégia foi a retirada progressiva do anti-TNF (aumento do intervalo de administração em 100% seguido após três meses de redução da dose pela metade e finalmente, após três meses, suspensão). Os pacientes foram orientados a não usar glicocorticoides orais (GC), mas podiam consumir anti-inflamatórios não-hormonais ou ser submetido a infiltração intra-articular em caso de reativação da doença.

Em caso de recidiva, definida pelo aumento do DAS-44 para acima de 2,4 ou mais de uma articulação edemaciada, o descalonamento foi interrompido e foi retomada a última dose efetiva para o controle da atividade de doença. Nessa situação, não era realizada nossa tentativa de descalonamento por ao menos um ano.

Em média, os participantes de ambos os grupos apresentavam cerca de seis anos de sintomas e DAS-44 de 1,1 no início do estudo e estavam em uso principalmente de metotrexato (MTX, 96%), etanercepte (54%) e adalimumabe (39%).

Após um ano de seguimento, a taxa cumulativa de recidiva foi de 33% e 43% nos grupos 1 e 2, respectivamente, sem diferença entre eles. Entre os pacientes que falharam à tentativa de descalonamento, 46% retomaram DAS-44 inferior a 2,4 em três meses e 67% em seis meses. Apenas 1% desses que recidivaram mantiveram-se em atividade de doença após um ano. Após 12 meses de seguimento, 58 pacientes do grupo 1 e 45 pacientes do grupo 2 conseguiram suspender a medicação em descalonamento, sendo que apenas 8 e 16, respectivamente, não conseguiram tolerar nem a redução parcial da dose.

Adicionalmente, não houve diferença entre os grupos com relação à progressão radiográfica.

Esses resultados corroboram a estratégia EULAR para descalonamento do tratamento de nossos pacientes com AR que atinjam a remissão. O descalonamento consiste na retirada gradual inicialmente dos GC, seguida do MMCDb e por fim, em algumas situações, do MMCDs.

van Mulligen E, de Jong PHP, Kuijper TM, *et al*.
GRADUAL TAPERING TNF INHIBITORS VERSUS CONVENTIONAL SYNTHETIC DMARDS AFTER ACHIEVING CONTROLLED DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: FIRST-YEAR RESULTS OF THE RANDOMISED CONTROLLED TARA STUDY.
Annals of the Rheumatic Diseases 2019; 78:746-753.

Micofenolato de mofetila no tratamento de indução da vasculite ANCA-associada: é seguro e eficaz?

As vasculites ANCA-associadas (VAA), granulomatose com poliangiíte e poliangiíte microscópica, apesar de raras, podem se manifestar por meio de formas graves, com elevada mortalidade. Por isso, têm havido progressivos esforços na realização de estudos bem desenhados e que nos direcionem a tratamentos mais eficazes e seguros para os pacientes com essas doenças.

Até o momento, o EULAR recomenda que tanto o metotrexato quanto o micofenolato de mofetila (MMF), em combinação com glicocorticoides, podem ser alternativas de tratamento nos casos menos graves de VAA.

Nesse estudo aberto, randomizado e de não inferioridade, foram avaliados 132 pacientes adultos e oito crianças (70 pacientes no grupo que recebeu ciclofosfamida-CYC e 70 pacientes no grupo de tratamento com MMF). Foram excluídos pacientes com risco elevado de óbito devido à gravidade da vasculite, disfunção renal rapidamente progressiva, clearance de creatinina inferior a 15 mL/min/m^2 ou que tivessem sido tratados com mais de uma pulsoterapia com CYC. O desfecho primário foi a remissão da doença em seis meses com tolerância à redução da dose de prednisona até 5 mg/dia. Era permitida a administração de pulsoterapia com metilprednisolona e a realização de plasmaférese no início do tratamento em ambos os grupos.

Cerca de metade da amostra de cada grupo apresentava envolvimento renal e o clearance de creatinina médio era próximo a 50 mL/min/m^2.

Após a randomização, todos os pacientes receberam tratamento inicial com prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia, com esquema de redução progressiva de dose até 5 mg/dia ao final de seis meses. Os pacientes do grupo MMF iniciaram com a dose de 2 g/dia, tendo sido permitido aumentar para 3 g/dia em caso de atividade de doença após quatro semanas. Já os pacientes do grupo CYC receberam a medicação com a mesma dose do estudo CYCLOPS (15 mg/kg endovenosa a cada 2-3 semanas). Após a indução de três a seis meses, para os casos que atingiram a remissão, o tratamento instituído foi a azatioprina na dose de 2 mg/kg/dia. O tempo de seguimento foi de 18 meses.

O desfecho primário foi atingido em 47 (67%) dos pacientes do grupo MMF e em 43 (61%) do grupo CYC, tendo-se atingido a margem necessária para a definição de não-inferioridade.

Com relação às recaídas, foram mais frequentes no grupo MMF, sendo 23/63 pacientes nesse (quatro graves) e 13/64 pacientes no grupo CYC (três graves), p=0,049.

Não houve diferença entre os grupos em relação aos eventos adversos graves.

Esses resultados apoiam as recomendações EULAR de que o MMF pode ser uma alternativa à CYC na indução do tratamento da VAA não dialítica e quando o paciente não tem doença demasiadamente grave (principalmente naqueles com menor risco de recidivas, como pacientes idosos com anti-MPO positivo), particularmente quando se deseja evitar os efeitos adversos da CYC, como a infertilidade nos jovens e risco de malignidade nos idosos, e nos cenários onde não há disponibilidade do rituximabe.

Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, *et al*.
MYCOPHENOLATE MOFETIL VERSUS CYCLOPHOSPHAMIDE FOR REMISSION INDUCTION IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: A RANDOMISED, NON-INFERIORITY TRIAL.
Ann Rheum Dis. 2019 Mar;78(3):399-405.

O que os inibidores seletivos de Janus quinase (JAK) trarão ao manejo clínico das doenças reumáticas?

O desenvolvimento de terapêuticas biológicas que tem por alvo citocinas individuais revolucionou o tratamento das doenças reumáticas e autoimunes. Mesmo com tais ferramentas, muitos pacientes ainda não alcançam remissão completa, exigindo estratégias alternativas, como o desenvolvimento de inibidores da Janus quinase (JAK). Dois inibidores não-seletivos da JAK *('pan-jakinibs')* de primeira geração foram aprovados pela FDA, pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pela ANVISA em nosso país: o tofacitinibe (que tem como alvo as enzimas JAK1, JAK2 e JAK3) para artrite reumatóide (AR), artrite psoriásica e colite ulcerativa; e o baricitinibe (que inibe JAK1 e JAK2) para AR. No entanto, resultados de ensaios clínicos de dois inibidores seletivos de JAK1 de última geração foram publicados em 2018 com resultados positivos em artrite psoriásica, espondilite anquilosante e AR. O que o reumatologista pode esperar desses novos inibidores de JAK? Como esses inibidores de JAK de última geração se comparam com os agentes de primeira geração sob a perspectiva de eficácia e segurança?

As JAKs são fosfotransferases que se ligam aos domínios intracelulares dos receptores de citocinas e transmitem sinais para ativar respostas imunes. A família de citocinas que sinalizam via JAKs inclui muitas interleucinas, interferons, fatores estimuladores de colônias e citocinas semelhantes a hormônios (como a eritropoietina). Os receptores para estas citocinas sinalizam através de várias combinações de quatro JAKs (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2). Os inibidores de JAK de primeira geração, como o tofacitinibe e o baricitinibe, bloqueiam mais de uma JAK e, portanto, podem inibir um grande número de citocinas; esses e outros inibidores não-seletivos de JAK *('pan-jakinibs')* estão sendo investigados como agentes terapêuticos para uma ampla variedade de doenças autoimunes. Efeitos adversos comuns incluem infecção, anemia, neutropenia, linfopenia e hiperlipidemia. Esses efeitos são esperados devido à inibição de múltiplas JAKs e várias citocinas. A taxa de infecções em pacientes tratados com essas drogas é similar à taxa com outras drogas imunossu-

pressoras e agentes biológicos. Tromboembolismo venoso foi reportado em ensaios clínicos do baricitinibe a uma taxa de 5 eventos por 1000 pacientes-ano, porém a significância da associação ainda carece de comprovação uma vez que ainda não sabemos se esta taxa é significativamente diferente daquela observada na população com AR. Embora o perfil de risco-benefício dos inibidores de JAK tenha sido considerado aceitável pelas agências reguladoras, novos agentes desta classe que inibem a função de menos citocinas com maior especificidade podem ter menos efeitos adversos.

Dois ensaios de fase III do upadacitinibe (um inibidor seletivo de JAK1) para a AR atingiram com sucesso os desfechos primários (resposta ACR 20 e DAS28-CRP ≤3,2 em 12 semanas). Por outro lado, ocorreu uma redução dos níveis de hemoglobina em alguns dos participantes, particularmente com doses elevadas de upadacitinibe. A anemia após tratamento com inibidores de JAK de primeira geração é geralmente devida à inibição da sinalização de JAK2 e da eritropoietina. A anemia após terapêutica com upadacitinibe pode, portanto, indicar que o upadacitinibe também inibe a JAK2, especialmente em doses elevadas. A magnitude da anemia não parece ser uma limitação importante no uso de tofacitinibe, baricitinibe ou upadacitinibe. Um total de 4 dos 329 pacientes tratados com upadacitinibe no estudo SELECT-BEYOND apresentaram tromboembolismo pulmonar, mas não está claro se a taxa dessa complicação é substancialmente diferente da taxa basal na AR. Além disso, ainda não há um mecanismo subjacente conhecido para esse efeito.

Em dois ensaios de fase II, outro inibidor seletivo de JAK1, o filgotinibe, demonstrou eficácia em pacientes com artrite psoriásica e em pacientes com espondilite anquilosante. Ao contrário dos ensaios com upadacitinibe, o tratamento com filgotinibe resultou em incremento dos níveis de hemoglobina e na contagem de plaquetas. Todos os inibidores de JAK promovem aumento nos níveis séricos de lipídios; no entanto, o filgotinibe foi associado a uma mudança favorável na relação HDL/LDL. Se estas particularidades do upadacitinibe e do filgotinibe (efeitos na hemoglobina e nos lipídios) são relacionadas a inibição dose-dependente da JAK1, da inibição de quinases diferentes da JAK1 ou de algum outro fator, ainda aguarda estudo mais aprofundado. Estudos de extensão em longo prazo e experiência de vida real com essas drogas serão necessários para determinar o verdadeiro benefício da seletividade da JAK1 no tratamento da artrite e outras doenças autoimunes.

Esses estudos com os novos inibidores de JAK apoiam a hipótese de que a seletividade da inibição de JAK é eficaz para artrite psoriásica, espondilite anquilosante, AR e psoríase. Embora mais dados sejam necessários, os inibidores seletivos de JAK não reduzem necessariamente o risco de infecção em comparação com os compostos de primeira geração desta classe.

É também importante colocar em perspectiva que a terapia eficaz para muitas doenças autoimunes graves pode exigir o uso de terapia combinada e múltiplas drogas imunomoduladoras. Apenas relatos de casos combinando inibidores de JAK com agentes biológicos foram reportados, mas essa opção é uma estratégia importante a ser explorada; Ensaios clínicos rigorosos usando agentes biológicos e inibidores de JAK em algumas combinações serão necessários para estabelecer a segurança e a eficácia dessa estratégia. A demonstração da eficácia da próxima geração de inibidores seletivos de JAK é claramente um avanço importante. À medida que buscamos as melhores estratégias terapêuticas para promover o tratamento de doenças reumáticas e autoimunes com essas drogas tão versáteis, mais capítulos dessa história fascinante serão escritos.

John J. O'Shea & Massimo Gadina.
SELECTIVE JANUS KINASE INHIBITORS COME OF AGE.
Nature Reviews Rheumatology 15, pages 74–75 (2019).

É importante termos um índice de atividade para os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico?

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de etiologia autoimune em que, a despeito dos avanços no tratamento, apresenta baixas taxas de remissão sustentada. Diferente de outras doenças reumáticas, como artrite reumatoide e espondiloartrites, poucos estudos avaliaram até o momento o desfecho destes pacientes baseado em índices de atividade. Segundo a estratégia *Treat to Target*, o tratamento do LES deve ter como alvo a remissão dos sintomas sistêmicos e manifestações dos órgãos-alvo ou, quando a remissão não é possível, a menor atividade de doença deve ser o objetivo (avaliada por medidas de atividade de doença ou biomarcadores).

O conceito do Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) foi desenvolvido pelo Asia Pacific Lupus Collaborating (APLC) e publicado em 2015. O paciente é considerado em estado de baixa atividade de doença caso preencha os critérios abaixo:

- SLEDAI-2K ≤4 sem atividade em órgãos principais: renal, sistema nervoso central, cardiopulmonar, vasculite, febre e sem anemia hemolítica autoimune ou atividade do trato gastrointestinal;
- Sem nova atividade do LES comparada a avaliação anterior;
- Escala de avaliação do médico (PGA) ≤1 (variando de 0-3);
- Dose atual de prednisona (ou equivalente) ≤7,5 mg/dia;
- Boa tolerância a terapia de manutenção em dose padrão.

Sharma e colaboradores (2019) avaliaram 206 pacientes com LES apresentando mediana de idade de 34 anos durante seguimento mediano de 125 meses (IQR 56-212 meses). Sessenta e nove pacientes (33,3%) permaneceram pelo menos metade do período de acompanhamento em LLDAS (LLDAS-50). Estes pacientes tiveram melhor sobrevida e menor risco de desenvolvimento de dano grave ao longo dos anos, mesmo após ajustes para o sexo e idade (HR 0,31, IC95% 0,16-0,62; e HR 0,37, IC95% 0,19-0,73, respectivamente). Os autores não incluíram na análise a PGA descrita no escore inicial do LLDAS.

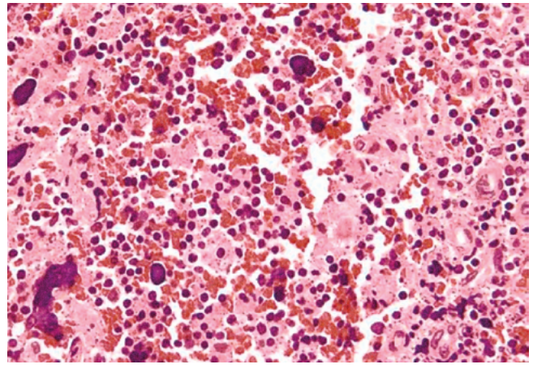
Este estudo corrobora trabalhos anteriores em que a permanência em LLDAS por pelo mesmo 50% do tempo está associada a menor chance de evolução para dano grave. Além disso, é o primeiro estudo a demonstrar uma diminuição da mortalidade na população com LES que permanece em LLDAS-50. Tal índice pode ser o primeiro a ser implementado na prática clínica com desfecho importante nos pacientes com LES. Outros estudos prospectivos baseando metas e alvos no LES no LLDAS são necessários.

Sharma C, Raymond W, Eilertsen G, Nossent J.
ACHIEVING LUPUS LOW DISEASE ACTIVITY STATE (LLDAS - 50) IS ASSOCIATED WITH BOTH REDUCED DAMAGE ACCRUAL AND MORTALITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.
Arthritis Care Res (Hoboken), 2019. doi: 10.1002/acr.23867.

Atualização 2019 das recomendações EULAR para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico

Como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença heterogênea e pleomórfica, nem sempre é fácil estabelecer recomendações para todos os pacientes. Apesar de não trazer muita novidade acerca do tratamento da doença, a nova atualização das recomendação do Eular para o tratamento do LES consegue organizar e trazer de forma didática os princípios de tratamento da doença.

Inicialmente deve-se ter em mente que o alvo para o tratamento da doença deve ser a remissão, a baixa atividade de doença e a prevenção de exacerbações ou *'flares'*. A hidroxicloroquina deve ser utilizada em todos os pacientes com LES a menos que haja contraindicações absolutas ao seu uso na dose de 5 mg/kg de peso real e, durante a fase de manutenção, a dose de corticoide deve ser inferior a 7,5 mg/dia de prednisona ou equivalente.



O uso das drogas imunossupressoras é apresentado de acordo com a gravidade da manifestação e a resposta/refratariedade ao tratamento inicial. Também são atualizadas algumas recomendações específicas para o tratamento das manifestações cutâneas, neuropsiquiátricas, hematológicas e renais.

A pesquisa de anticorpos antifosfolípides deve sempre ser avaliada nos pacientes com LES, uma vez que 20 a 40% dos pacientes podem ser positivos para esses anticorpos. Além disso, as recomendações ressaltam ainda as estratégias para rastreamento e prevenção de infecções e do risco cardiovascular em pacientes com LES.

A atualização das recomendações fornece a clínicos e pacientes a oportunidade de uma estratégia de tratamento baseado em evidências científicas e opinião de experts. Por outro lado, não substitui o olhar clínico e cuidadoso com cada paciente.

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, *et al.*
2019 UPDATE OF THE EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.
Ann Rheum Dis 2019; 78: 736-45.

No divã: discutindo a artrite reumatoide e a depressão a partir de uma perspectiva inflamatória

A coexistência entre doenças inflamatórias imunomediadas com depressão é há muito tempo reconhecida. Possíveis mecanismos fisiopatológicos comuns são apontados como as associações íntimas entre as respostas imunes periféricas e os processos cerebrais.

As citocinas pró-inflamatórias exercem efeitos negativos sobre a neurotransmissão monoaminérgica, os fatores neurotróficos e as medidas de plasticidade sináptica. Evidências recentes que sugerem essa associação incluem os resultados de ensaios clínicos de terapia imunomoduladora, indicando que essas intervenções podem proporcionar benefícios à saúde mental, independentemente da melhora nos escores da doença física.

Nesta revisão, são discutidas a artrite reumatoide e a depressão, com foco nas respostas imunes e moleculares inatas à inflamação e os desafios da avaliação da causalidade nessa população. Há clara dificuldade para avaliar os efeitos confundidores e contributivos da doença, dor e fadiga. Futuras pesquisas clínicas e pré-clínicas podem melhorar o diagnóstico de depressão em pessoas com artrite reumatoide e lançar luz sobre os mecanismos que poderiam ser alvos para intervenções terapêuticas.

Nerukar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J.
RHEUMATOID ARTHRITIS AND DEPRESSION: AN INFLAMMATORY PERSPECTIVE.
Lancet Psychiatry 2019; 6:164-173.

Marcadores para diferenciar osteoartrite de artrite psoriásica – qual a utilidade?

Em situações de atenção primária, alguns profissionais podem ter dificuldade de diferenciar osteoartrite (OA) de artrite psoriásica (APs). Algumas vezes, as duas doenças podem envolver grandes articulações e articulações interfalangeanas distais e proximais das mãos, muitas vezes com provas de atividade inflamatória normais, tanto em uma como noutra condição.

O grupo da Dra. Dafna Gladman de Toronto, Canadá, realizou um estudo com 15 biomarcadores séricos para auxiliar o diagnóstico diferencial entre as duas condições. Estes marcadores incluíam marcadores do metabolismo da cartilagem, da síndrome metabólica e da resposta inflamatória ou imune.

Foi utilizado um biobanco da Universidade de Toronto (pacientes com APs) e da rede universitária canadense de artrite (pacientes com OA), além controles saudáveis sem história familiar de psoríase. O estudo exploratório incluiu 77 pacientes com APs, 201 com OA e 76 controles. Um grupo independente de 73 pacientes com APs e 75 com OA foram usados para validação. Nenhum paciente com APs havia utilizado biológicos no momento da coleta de exames.

Os marcadores dosados foram, do metabolismo de cartilagem: COMP (proteína oligomérica de matriz cartilaginosa) e hialurano, Da síndrome metabólica, os marcadores foram adiponectina, adipisina, resistina, HGF (fator de crescimento do hepatócito), insulina e leptina. Marcadores inflamatórios e de imunidade incluíram a proteína C reativa, a IL-1beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa, MCP-1 (proteína quimioatratora de monócitos-1) e NGF (fator de crescimento neuronal).

Na análise multivariada, os níveis de COMP, resistina e MCP-1 estavam aumentados em pacientes com APs em comparação com pacientes de OA. O fator de crescimento neuronal estava aumentado em pacientes com OA em comparação com APs. Modelando-se estes quatro marcadores em curvas ROC, a área debaixo da curva para o diagnóstico de APs foi de 0,99, em comparação com o modelo levando em consideração somente idade e sexo (0,87, $p < 0{,}001$). Os achados foram semelhantes tanto para a amostra exploratória quanto para a amostra de validação.

A OA e a PsA apresentam, além da distribuição similar nas articulações, e mesmo com RM pode ser difícil discriminar entre as duas doenças quando afetam pequenas articulações. Na coluna vertebral, na maioria das vezes é fácil distinguir as duas condições, mas em casos como DISH (hiperostose idiopática esquelética difusa), esta distinção pode ser mais difícil. Biomarcadores, embora caros e com menor aplicabilidade clínica imediata, podem ajudar a separar as duas condições, como por exemplo em ensaios clínicos ou em casos mais difíceis.

Chandran, V *et al*.
SERUM-BASED SOLUBLE MARKERS DIFFERENTIATE PSORIATIC ARTHRITIS FROM OSTEOARTHRITIS.
Ann Rheum Dis 2019;78:796–801.

Efeitos colaterais imunes dos inibidores de checkpoints – um uso mais precoce dos anti-TNF? Uma pista em camundongos com colite.

Um dos assuntos mais discutidos dentro de nosso campo são os efeitos imunes adversos das drogas antineoplásicas conhecidas como inibidores de *checkpoints* (IC). Anticorpos contra proteínas bloqueadoras do sistema imune como PD-1 e CTLA-4 aumentam a atividade das células imunes contra neoplasias e têm sido usadas com sucesso no tratamento de doenças graves como melanoma e câncer renal.

Muitas vezes porém, o sucesso destas medicações é abreviado pela ocorrência de fenômenos autoimunes graves como dermatites, artralgias, artrites mialgias, tireoidopatias, hipofisite e colites. Muitas vezes a medicação IC deve ser reduzida ou abandonada, para que sejam tratados os efeitos adversos imunes, muitas vezes com corticoterapia. Há relatos de casos que até mesmo agentes anti-TNF foram usados para tratar estes efeitos colaterais. Uma preocupação é o prejuízo acarretado ao tratamento da neoplasia de base.

Um grupo da Universidade de Navarra, na Espanha, realizou uma sequência interessante de experimentos voltados para identificar se os agentes anti-TNF poderiam ser usados na prevenção de efeitos imunes com os IC.

Os pesquisadores analisaram camundongos suscetíveis a colite autoimune, e demonstraram que esta colite piorava com a administração das medicações nivolimumabe (anti-PD-1) e ipilimumabe (anti-CTLA-4). Quando estes animais foram tratados com anticorpos monoclonais anti-TNF ou etanercepte (receptor solúvel), a colite melhorou. O estudo foi então repetido, com animais com tumores transplantados e tratados com dupla terapia de IC. Da mesma maneira, houve melhora da colite com o uso de anti-TNF, especialmente o anticorpo monoclonal, sem prejuízo e até com uma tendência de melhora da eficácia antitumoral dos agentes IC.

Os autores foram além – sabe-se que o TNF é expressado em excesso no intestino de pacientes com colite induzida por inibidores de *checkpoint*. Foi criado um modelo experimental de doença de enxerto-versus-hospedeiro, exacerbado pelos inibidores de *checkpoints*, em que eram implantadas células de carcinoma de cólon humanos nestes animais. O tratamento prévio com etanercepte melhorou a reação imune no cólon e fígado destes animais, sem prejuízo da ação antitumoral dos IC.

Embora um estudo experimental, sua robustez aponta para direções diferentes no tratamento das cada vez mais comuns manifestações imunes dos inibidores de *checkpoints*. Já está em andamento um estudo fase 1 com a associações de medicações anti-TNF (infliximabe e golimumabe) concomitantemente ao uso de IC.

Perez-Ruiz, E *et al.*
PROPHYLACTIC TNF BLOCKADE UNCOUPLES EFFICACY AND TOXICITY IN DUAL CTLA-4 AND PD-1 IMMUNOTHERAPY.
Nature 2019; 569: 428-432.