



RADAR

Nº 13 • ANO 3
jul/ago/set 2019

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA



Sociedade Brasileira de
Reumatologia

EDITORIAL



De malas prontas

Em ritmo acelerado e com alguma turbulência, já chegamos ao segundo semestre de 2019. Toda a Reumatologia prepara-se para o 36º Congresso Brasileiro de Reumatologia. Com o tema 'da experiência à evidência', a edição 2019 do maior evento da Reumatologia brasileira promete marcar a história desses 70 anos da Sociedade Brasileira de Reumatologia com muita ciência, aprendizado, boas práticas e o melhor do abraço cearense na bela Fortaleza.

Preparando as malas para o encontro, a nossa edição do RADAR SBR traz ao amigo reumatologista o seu olhar plural sobre os avanços e desafios que embasam, modificam e consolidam a prática reumatológica. Os horizontes e perspectivas para o duplo bloqueio de citocinas nas doenças reumáticas, significado das lesões inflamatórias na espondilite anquilosante, riscos das formulações tópicas dos corticosteroides e o tempo ideal da antibioticoterapia na artrite séptica são alguns dos pontos destacados.

Esperamos que a leitura seja agradável e inspiradora e que possamos estar juntos em Fortaleza. Aprendendo, ensinando e fazendo do exercício da reumatologia mais uma oportunidade para mostrar nossos maiores valores.

Grande abraço e até breve,

Charles 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



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 Christopoulos

Mário Soares Ferreira

Representante na AMB

Eduardo de Souza Meirelles

Luís Piva Júnior

Rina Dalva Neubarth Giorgi

Manejo farmacológico da artrite reumatoide: quando ter dois alvos é melhor que um.

Parte I: Perspectiva translacional

Apesar do avanço recente da estratégia alvo-dirigida e das várias opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da artrite reumatóide (AR), nem mesmo as atuais terapias padrão-ouro podem induzir, com segurança, a longo prazo, a remissão livre de drogas. Devido aos complexos processos patogênicos envolvidos na AR, novas estratégias com terapias combinadas estão sendo desenvolvidas para atingir múltiplas vias de sinalização ou várias citocinas de uma só vez.

Os inibidores do TNF- α revolucionaram o tratamento da AR, embora nem todos os pacientes respondam a esses fármacos, enquanto parte considerável recidiva após a sua descontinuação. Isto pode ser consequência de uma exacerbação paradoxal das respostas de T_H17 induzida pela inibição do TNF- α .

Em recente estudo usando modelo animal, uma terapia combinada com dois alvos de tratamento mostrou-se promissora na indução de remissão a longo prazo em camundongos com artrite induzida por colágeno (AIC). Em virtude dos altos custos das terapias biológicas e do potencial para eventos adversos, há grande interesse no desenvolvimento de pequenas moléculas que possam modular a sinalização via receptor de TNF. Os inibidores celulares de proteínas de apoptose (cIAPs) têm um papel fundamental na ativação da via do NF- κ B induzida pelo TNF e são, portanto, etapa crucial nesta via de sinalização. O desenvolvimento de pequenas moléculas sintéticas que bloqueiam os cIAPs tem despertado grande interesse como potencial ferramenta terapêutica em doenças imunomediadas.

A pequena molécula GT13072, um antagonista de cIAP1 e cIAP2, pertence a uma classe de inibidores conhecidos como miméticos de SMAC, atualmente em estudos de fase I para o tratamento do câncer. Kawalkowska e colaboradores utilizaram o GT13072 para tratar camundongos com AIC e observaram uma robusta e rápida redução na gravidade da doença. Os autores observaram que os animais tratados com GT13072 tiveram um número reduzido de células T positivas para IL-17, em comparação com animais tratados com um composto inativo estruturalmente relacionado (placebo). Corroborando o mecanismo de ação visto no estudo, o GT13072 diminui a expressão de NFATc1 em células T humanas, conhecido regulador da expressão de IL-17A.

Como a inibição do TNF pode causar um aumento nas células T IL-17⁺ em pacientes com AR, os pesquisadores então investigaram o efeito de uma estratégia onde o etanercepte, inibidor do TNF, foi combinado com o GT13072 para tratar camundongos com AIC. Em camundongos, a inibição de cIAP1/2, quando combinada com o etanercepte, produziu remissão da doença, a qual foi associada a um aumento de T_{regs} e foi mantida após a descontinuação do tratamento. O estudo sugere que a inibição terapêutica combinada poderia induzir a remissão a longo prazo em doenças inflamatórias.



O achado de um efeito terapêutico de longo prazo da terapia combinada, acompanhado por uma expansão das células T_{regs} é certamente o ponto mais importante do estudo e abre caminho para estudos clínicos em pacientes com doenças inflamatórias.

Kawalkowska, J. Z. *et al.*

cIAP1/2 inhibition synergizes with TNF inhibition in autoimmunity by down-regulating IL-17A and inducing Tregs.

Sci. Adv. 5, eaaw5422 (2019).

Manejo farmacológico da artrite reumatoide: quando ter dois alvos é melhor que um.

Parte II: Perspectiva clínica

A ideia de bloquear duas citocinas em pacientes com artrite reumatóide (AR) não é nova, e já no início da era dos biólogos, nos anos noventa, houve a tentativa com os dois biológicos disponíveis (um anti-TNF e um análogo da IL-17). O pouco ganho terapêutico, associado a uma elevada incidência de efeitos colaterais, levou a uma "moratória" no uso de combinação de biológicos nas doenças reumáticas.

Um estudo de Glatt e colaboradores tenta rever esta ideia, com o uso de um agente anti-IL17 em pacientes de AR com resposta insuficiente a anti-TNF. O racional para esta tentativa seria a demonstração que, em pacientes com uma resposta inadequada a agentes anti-TNF, existe um aumento nos níveis de linfócitos T_H17 e da citocina IL-17. Essa amplificação do eixo T_H17 seria responsável pela má resposta nesses pacientes, embora esta hipótese não esteja totalmente validada.

Este estudo prova-de-conceito envolveu 159 pacientes com AR em atividade moderada a grave inicialmente tratados com certolizumabe pegol (CZP) na dose de ataque habitual e mais uma dose de 200 mg após duas semanas. Pacientes que persistiam com doença em atividade em oito semanas foram randomizados a continuar com CZP 200 mg a cada duas semanas combinado com bimekizumabe (ataque de 240 mg seguidos de 120 mg a cada duas semanas) ou placebo. O bimekizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 que neutraliza IL-17A e IL-17F.

Dos 159 pacientes, 79 estavam com resposta inadequada na semana 8 e foram randomizados para receber bimekizumabe ou placebo. Na semana 20, houve maior redução do DAS28 no grupo que recebeu o duplo bloqueio em comparação ao grupo que recebeu monoterapia com CZP (desfecho primário: -1,41 (IC: -1,72-1,09) no grupo com duplo bloqueio e -0,82 (IC: -1,15-0,49) no grupo placebo). Uma proporção maior de pacientes no grupo do duplo bloqueio apresentava DAS28 menor que 3,2 em 32 semanas.

A incidência de infecções no grupo com duplo bloqueio foi mais do que o dobro do que em pacientes tratados com CZP e placebo (50% *versus* 22,2%). Nenhuma infecção em particular foi mais frequente no grupo do duplo bloqueio. A maioria das infecções foi de trato respiratório superior e a taxa de eventos adversos graves foi similar nos dois grupos.

Esses achados apontam para um provável benefício do bloqueio do eixo Th17 em pacientes com resposta insuficiente a agentes anti-TNF, porém associada com uma esperada maior taxa de infecções. Mais estudos, com número maior de pacientes e diferentes agentes, serão necessários para que a estratégia do bloqueio de duas ou mais citocinas possa ser validada como forma de manejo na AR.

Glatt S *et al.*

Efficacy and safety of bimekizumab as add-on therapy for rheumatoid arthritis in patients with inadequate response to certolizumab pegol: a proof-of-concept study.

Ann Rheum Dis 2019;78:1033-1040.

Corticosteroides tópicos: novas questões de segurança para prescrição

Os corticosteroides tópicos são comumente prescritos para o tratamento de uma gama de condições inflamatórias da pele, incluindo doenças reumáticas com manifestações cutâneas. Embora os efeitos adversos sistêmicos dos corticosteroides orais sejam bem descritos, a associação da exposição tópica ao corticosteroide com alterações metabólicas é menos clara. Em sua recente publicação no Diabetes Care, Andersen e colaboradores examinaram a associação entre o uso tópico de corticosteroides e o risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Usando banco de dados de saúde da Dinamarca e do Reino Unido, os pesquisadores realizaram dois estudos caso-controle aninhados, incluindo um total de 170162 adultos com DM2 de início recente e o número equivalente de indivíduos controle pareados sem DM2. Um estudo de coorte prospectivo também foi realizado usando dados dinamarqueses de cerca de 2,6 milhões de indivíduos avaliados entre 2001 e 2015.

Os autores observaram que a exposição aos corticosteroides tópicos nos últimos 4 anos foi associada a aumento da incidência de DM2 tanto no Reino Unido (OR ajustada 1,27, IC 95% 1,23-1,31), quanto na Dinamarca (OR ajustada 1,25, IC 95% 1,23-1,28). Uma diferença de risco absoluto de 2,17

(2,15-2,19) casos de DM2 por 1.000 pessoas por ano foi observada em associação com a exposição a corticosteroides tópicos. Uma relação dose-resposta positiva entre a potência do corticosteroide tópico e o risco de DM2 foi evidente em ambas as coortes dinamarquesas, com preparações muito potentes associadas ao maior aumento do risco de DM2.

Os corticosteroides tópicos foram prescritos em uma ou mais ocasiões para 39,1% dos 2,6 milhões de indivíduos na coorte dinamarquesa durante o período de acompanhamento. Mais de um terço dos pacientes com DM2 incidente incluídos nos estudos caso-controle também foram expostos a corticosteroides tópicos nos últimos 4 anos (38,2% no Reino Unido e 34,2% na Dinamarca). Embora o ônus do uso tópico de corticosteroides não esteja bem estabelecido em grandes populações, esses números sugerem o uso indiscriminado dessas formulações. No presente estudo, apenas uma proporção modesta de indivíduos no Reino Unido e na Dinamarca foi diagnosticada com uma doença crônica da pele no início do estudo. Cerca de 17% da coorte britânica foi diagnosticada com eczema e 5% com psoríase, sugerindo que uma proporção considerável de corticosteroides tópicos é prescrita para tratar doenças de pele leves ou de curto prazo, que respondem rapidamente ao tratamento.

Os dados do estudo ora discutido pressupõem a adesão do paciente aos corticosteroides tópicos prescritos. Ao considerar 39,1% da população da coorte exposta a corticosteroides tópicos, independentemente da duração do tratamento e da adesão, parece provável que a exposição tenha sido superestimada, potencialmente exagerando a relação entre o uso tópico de corticosteroides e o risco de DM2. Ponto também reconhecido pelos autores, as infecções bacterianas e fúngicas da pele são mais comuns em pessoas com DM2 e, portanto, o potencial para o diagnóstico subsequente de DM2 e causalidade reversa está presente. Estima-se que 40% dos indivíduos com diabetes mellitus na população não seja diagnosticado; portanto, é provável que uma proporção considerável da população do estudo tenha DM2 não diagnosticado no momento da exposição tópica aos corticosteroides.

Os glicocorticóides influenciam o metabolismo da glicose através de mecanismos complexos. Estes incluem a promoção da gliconeogênese hepática e a inibição da secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Além disso, a resistência à insulina é induzida através de efeitos nos receptores de insulina nos tecidos hepático, muscular e adiposo. Os corticosteroides tópicos têm um peso molecular que permite a penetração da epiderme e a absorção sistêmica. Paralelamente à hiperglicemia, esta absorção sistêmica é responsável pelas outras alterações metabólicas associadas com os corticosteroides tópicos. A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a síndrome de Cushing iatrogênica são consequências reconhecidas dos corticosteroides tópicos, particularmente em pacientes que recebem corticosteroides tópicos muito potentes e de longa duração. Além disso, relatos de casos de hipertensão ocular, glaucoma e osteoporose juvenil foram descritos em associação aos corticosteroides tópicos.

Os achados do presente estudo não devem alterar a prática de prescrição, uma vez que a associação observada é de pequena magnitude e a causalidade não pode ser confirmada com base em dados observacionais. Além disso, a questão dos potenciais fatores de confusão, que não foram contabilizados, e a causalidade reversa questionam a validade desses resultados. De qualquer modo, é importante lembrar do risco potencial em pacientes que recebem preparações muito potentes.

Yuki M.F. Andersen, Alexander Egeberg, Lu Ban, Sonia Gran, Hywel C. Williams, Nick A. Francis, Filip K. Knop, Gunnar H. Gislason, Lone Skov, Jacob P. Thyssen.
Association Between Topical Corticosteroid Use and Type 2 Diabetes in Two European Population-Based Adult Cohorts.

Diabetes Care, 42 (6) 1095-1103 (2019).

Não só de adipócitos são formadas as lesões de metaplasia gordurosa em coluna vertebral de pacientes com espondilite anquilosante

Ainda que nosso conhecimento acerca da fisiopatologia das espondiloartrites (EpA) tenha avançado bastante nos últimos anos, ainda temos muitas dúvidas sobre todo o processo inflamatório e de neoformação óssea subjacente. Os estudos que realizaram biópsia de lesões axiais de pacientes com EpA são bastante escassos, e por isso, receberemos com bastante empolgação novas publicações que trazem esse tipo de informação. Recentemente, estudiosos alemães realizaram um estudo com 21 pacientes com espondilite anquilosante (EA) e 18 pacientes com doença discal degenerativa (DDD), todos submetidos a biópsia de lesões em coluna vertebral durante osteotomia para correção de hipercurvatura ou estenose de canal. Os locais biopsiados correspondiam a áreas de metaplasia gordurosa em cantos vertebrais observados por meio de ressonância nuclear magnética (RNM), em ambos os grupos de pacientes. O objetivo era comparar a composição celular e a atividade osteoblástica e osteoclástica nessas lesões em ambos os grupos de pacientes. Em relação ao tratamento dos pacientes com EA, 12/21 (57,1%) estavam em uso de anti-inflamatórios e 9/21 (42,9%) recebiam biológicos previamente à cirurgia. Os biológicos eram descontinuados por tempo correspondente a duas meias-vidas antes do procedimento cirúrgico.

A histologia das lesões de metaplasia gordurosa foi bastante diferente entre os pacientes com EA e DDD. Houve presença de medula óssea gordurosa em 19/21 (90,5%) dos pacientes com EA, mas apenas em 5/18 (27,8%) daqueles com DDD ($p < 0,001$). Em contrapartida, infiltrado inflamatório mononuclear foi observado em 8/21 (38,1%) daqueles com EA e 14/18 (77,8%) daqueles com DDD ($p = 0,035$), com sinal de osteíte concomitante à lesão de metaplasia gordurosa



nesses casos. Adicionalmente, a composição de osteoblastos e osteoclastos foi diferente entre as áreas com metaplasia gordurosa isolada versus edema da medula óssea (lesão inflamatória) na RNM: nas lesões com metaplasia gordurosa havia contagem elevada de osteoblastos e a atividade osteoclástica era mínima. Em contrapartida, o resultado foi o oposto nas áreas com evidência de inflamação: havia maior contagem de osteoclastos com mínima contagem de osteoblastos.

A hipótese para explicar esses achados nos pacientes com DDD é a de que o processo inflamatório da osteoartrite induz atividade osteoclástica e osteoporose local. Esses dados são mais uma peça que contribui para o quebra-cabeça da elucidação do elo entre a inflamação e a neoformação óssea nas EpA, corroborando o conceito de que a principal razão para a neoformação óssea na EA deve ser o balanço alterado entre os osteoblastos e osteoclastos nas áreas de metaplasia gordurosa.

Baraliakos X, Boehm H, Bahrami R, et al.

What constitutes the fat signal detected by MRI in the spine of patients with ankylosing spondylitis? A prospective study based on biopsies obtained during planned spinal osteotomy to correct hyperkyphosis or spinal stenosis.

Annals of the Rheumatic Diseases Published Online

First: 23 May 2019.

A intrigante falta de eficácia dos anti-IL23 no tratamento da espondilite anquilosante: mais uma prova desse conceito com os dados do risanquizumabe

Uma das descobertas mais intrigantes dos últimos meses é a falta de eficácia dos medicamentos anti interleucina 23 (IL-23) no tratamento da espondilite anquilosante (EA). Afinal, não é essa citocina uma das mais importantes ativadoras da produção da interleucina 17 (IL-17), cuja inibição foi eficaz no tratamento da EA? Por que a inibição em ponto superior dessa via não funcionou nesse contexto clínico? Recente estudo que avaliou a eficácia de um anti-IL-23 (risankizumabe) apresentou desfecho semelhante àqueles observados para o ustekinumabe na EA. Em estudo de fase 2, foram randomizados 159 pacientes com EA nunca submetidos anteriormente a tratamento com biológicos e que estivessem em atividade de doença, com BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index score) ≥ 4 . Três grupos receberam 18 mg, 90 mg e 180 mg de risankizumabe no primeiro dia e depois nas semanas 8, 16 e 24, respectivamente. Um quarto grupo recebeu tratamento com placebo até a semana 24. Além da

resposta ASAS 40 na semana 12, foram avaliados marcadores de neoformação óssea, reagentes de fase aguda e foi realizada a quantificação de lesões inflamatórias em ressonância nuclear magnética de articulações sacroilíacas e coluna vertebral. Não houve diferença entre o tratamento com placebo e qualquer das três doses do medicamento.

Qual seria a explicação para essa divergência entre a inibição da IL-23 e IL-17 no tratamento da doença axial? Uma das explicações seria que na EA, a produção da IL-17 se daria predominantemente de forma independente da IL-23 e de que haveria diferenças anatômicas e imunológicas entre as entesites axiais e periféricas. Contudo, a mensagem final é que ainda precisamos investigar todos os fatores que contribuem para o processo inflamatório na EA e entender se a IL-23 teria um papel apenas no início da doença, não sendo imprescindível para a sua persistência.

Baeten D, Østergaard M, Wei JC, et al.

Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study.

Annals of the Rheumatic Diseases 2018;77:1295-1302.

Segurança e eficácia dos inibidores de checkpoints em pacientes com neoplasias e doenças autoimunes pré-existentes

Os inibidores de checkpoints tem sido cada vez mais utilizados na prática clínica oncológica, com resultados importantes e impacto na sobrevida dos pacientes com neoplasias. Entretanto, dado o seu mecanismo de ação, esta classe de fármacos pode induzir eventos adversos relacionados à autoimunidade. Uma vez que a maioria dos ensaios clínicos que avaliaram a segurança e eficácia destas medicações excluiu pacientes com doenças autoimunes, o presente estudo teve como objetivo avaliar a segurança e a eficácia dos inibidores de checkpoints em pacientes com doença autoimune pré-existente e neoplasia.

Trata-se de coorte retrospectivo de 2017 a 2018 com inclusão de 112 pacientes (31 com psoríase, 20 com artrite reumatoide, 14 com doença inflamatória intestinal, 7 com lúpus

eritematoso sistêmico, 7 com polimialgia reumática/artrite de células gigantes e 5 com espondiloartrite). Sessenta e seis pacientes apresentavam melanoma, 40 tinham neoplasia de pulmão não pequenas células, 4 neoplasias urológicas e 6 carcinoma de células Merkel. Apenas 22% dos pacientes estavam em uso de terapia imunossupressora no início da terapia oncológica.

Exacerbação da doença autoimune e ou outros eventos

adversos autoimunes ocorreram em 71% dos pacientes, incluindo piora da doença em 48 casos (42%) com necessidade de terapia imunossupressora em 48 (43%) e descontinuação do inibidor de checkpoint em 24 pacientes (21%). A sobrevida livre de progressão foi menor nos pacientes em uso de terapia imunossupressora no início da terapia com inibidores de checkpoint (3,8 versus 12 meses, $p=0,006$).

Desta forma, embora seja estudo com número limitado de pacientes, a frequência de piora da doença autoimune prévia ou de eventos adversos imunes relacionados foi elevada e sugere a necessidade de atenção clínica para a piora da doença em pacientes que irão iniciar inibidores de checkpoint para tratamento de neoplasias. Além disso, o uso de terapia imunossupressora no início do tratamento foi associado a desfechos menos favoráveis.

Tison A, Quéré G, Misery *et al.*

Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide Multicenter Cohort Study.

Arthritis Rheumatol 2019; doi.org/10.1002/art.41068.

GiACTA Trial: novos dados mostram que avaliação clínica cuidadosa ainda é o principal instrumento para a definição de reativação da arterite de células gigantes em pacientes em tratamento com prednisona e ou tocilizumabe

O tocilizumabe (TCZ) foi aprovado para o tratamento de pacientes com arterite de células gigantes (ACG) em 2017, após resultados do estudo GiACTA (Giant Cell Arteritis Clinical Research Study). Uma das dificuldades práticas do uso dessa medicação diz respeito à monitorização da atividade de doença, uma vez a inibição da interleucina6 (IL-6) promove redução significativa dos níveis dos reagentes de fase aguda proteína C-reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS). O desenho desse estudo, que randomizou 251 pacientes com ACG, possibilitou a análise dos parâmetros clínicos e laboratoriais de atividade de doença, uma vez que os observadores tinham que decidir se o paciente estava em atividade de doença baseando-se apenas nas queixas clínicas, uma vez que o médico desconhecia tanto a dose da prednisona (quando $<20\text{mg}$), o uso do TCZ e os dados laboratoriais no momento da avaliação. O avaliador era informado sobre os resultados laboratoriais apenas se a VHS fosse superior a $30\text{mm}/\text{h}$. A definição de 'flare' era a recorrência de sinais ou sintomas de ACG (cefaleia localizada de início recente, dor em couro cabeludo, dor em artéria temporal ou redução da sua pulsabilidade, perda visual de natureza isquêmica, claudicação de mandíbula, sintomas de polimialgia reumática, febre isolada $\geq 38^\circ\text{C}$) e/ou VHS $\geq 30\text{mm}/\text{h}$. Após a randomização, 100 pacientes receberam TCZ subcutâneo (SC) semanal + prednisona (redução ao longo de 26 semanas – PDN-26), 49 pacientes receberam TCZ (SC) quinzenal + PDN-26, 50 pacientes receberam placebo + PDN-26 e 51 pacientes receberam placebo + PDN com redução de dose ao longo de 52 semanas (PDN-52). Entre os 250 pacientes incluídos na análise, 95 (38%) apresentaram 'flare' ao longo das primeiras 52 semanas de seguimento, sendo que em apenas 9 pacientes a definição de 'flare' baseou-se apenas na elevação da VHS. A mediana da dose de prednisona no momento do 'flare' foi de 2 mg entre aqueles que estavam em uso de TCZ (semanal + quinzenal) e 5 mg naqueles em uso de prednisona + placebo. Com relação ao uso de prednisona, 9 (25%) dos 'flare' nos grupos em uso de TCZ e 13 (22%) daqueles dos grupos placebo estavam em uso de prednisona com dose acima de 10 mg/dia. Adicionalmente, VHS e PCR não foram bons marcadores de 'flare' em nenhum dos grupos, mesmo naqueles em uso de prednisona isoladamente: aproximadamente um terço de todos os 'flare' nos grupos placebo ocorreram enquanto os pacientes apresentavam valores normais de PCR e VHS. Além disso, mais da metade dos pacientes dos grupos placebo evoluíram com elevação da PCR e ou da VHS, sem que isso se manifestasse com 'flare' subsequente, embora não se possa descartar que os pacientes estivessem em atividade subclínica. Esses achados reforçam a importân-

cia da avaliação clínica e da anamnese detalhada, ao tempo em que reforça a necessidade de biomarcadores laboratoriais e de imagem que possam apresentar melhor correlação com a atividade da doença.

Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, *et al.*

Glucocorticoid Dosages and Acute-Phase Reactant Levels at Giant Cell Arteritis Flare in a Randomized Trial of Tocilizumab.

Arthritis and Rheumatology 2019;71(8):1329-1338.

Metotrexato para prevenção de eventos cardiovasculares graves? Se o canaquinumabe funciona, por que não tentar?

O estudo CANTOS (NEJM, 2017) demonstrou que o uso de canaquinumabe de maneira sistemática diminuiu o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com alto risco cardiovascular (pós-infarto, doença multi-coronariana). Os mesmos autores conduziram um estudo semelhante (CIRT), mas com o uso de metotrexato (MTX) em baixas doses.

Mais de 4.700 pacientes foram randomizados para receber placebo ou baixa dose de metotrexato (10 a 15 mg por semana) mais suplementação de 1 mg de ácido fólico por dia. Os pacientes eram maiores de 18 anos e entravam no estudo se apresentassem uma história de infarto do miocárdio, doença coronariana multivias e também diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e ou síndrome metabólica. O desfecho primário foi a ocorrência de um evento cardiovascular maior (infarto agudo, angina instável que necessitasse de revascularização urgente, acidente vascular cerebral não fatal ou morte cardiovascular)

O estudo foi terminado precocemente pois o comitê de monitorização não observou benefício do grupo com tratamento ativo. Cerca de 80% dos pacientes eram homens e 60% entraram no estudo por infarto do miocárdio (IM) prévio. Um terço apresentava DM2, um terço tinha síndrome metabólica enquanto outro terço apresentava ambas as condições.

O desfecho primário ocorreu em 201 pacientes do grupo metotrexato contra 207 do grupo placebo (hazard ratio, 0,96; IC 95% 0,79 to 1,16). Não houve diferença também em desfechos secundários como níveis de IL-1beta, IL-6 ou proteína C reativa. Pacientes do grupo metotrexato apresentaram elevações das enzimas hepáticas, redução da contagem leucocitária e uma maior incidência de cânceres de pele (não basocelular).

Houve uma diferença importante entre os estudos do canaquinumabe e do metotrexato. No primeiro, os pacientes foram incluídos se apresentassem uma PCR elevada, com uma média no estudo CANTOS de 4,2 mg/L, contrastando com este estudo do MTX, no qual a PCR média foi de 1,6 mg/L. Com o canaquinumabe também houve uma grande redução da IL-6 e da IL-1beta em comparação com o place-

bo (como era esperado), o que não ocorreu no estudo CIRT.

Pode-se inferir então que o controle do processo inflamatório na aterosclerose deve focar no eixo da IL-1beta e da IL-6, mais notadamente no inflamassomo NLPR3. O efeito antiinflamatório do MTX, principalmente baseado na liberação da adenosina, é insuficiente para o bloqueio desse eixo. Enquanto vários estudos observacionais demonstraram redução do risco cardiovascular em pacientes com AR ou APs em uso de MTX, os autores lançam a dúvida se a ação antiinflamatória do MTX só acontece em situações inflamatórias específicas, como as artrites.

Ridker PM *et al.*

Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events.

N Engl J Med 2019; 380:752-762.

Artrite séptica: duas ou quatro semanas de antibioticoterapia?

Embora a necessidade de drenagem da artrite séptica esteja bem estabelecida, o tempo e o modo ideal de antimicrobianos após a drenagem ainda é controverso. A média de quatro semanas é preconizada por grande parte da literatura, muito embora esta recomendação seja baseada principalmente na opinião de especialistas. Tradicionalmente são indicadas quatro semanas de antibióticos de uso endovenoso. Um estudo de Genebra, Suíça, conduzido por Gijka e colaboradores abordou esta questão.

Pacientes com artrite séptica (excluindo próteses) foram randomizados para receber duas ou quatro semanas de antibioticoterapia. Em desenho não-cego, após a lavagem articular, o cirurgião e o infectologista escolhiam em conjunto a opção empírica de antibiótico, habitualmente endovenoso, a partir de uma lista previamente estabelecida. Os antibióticos incluíam amoxicilina-clavulanato, cefazolina, cefuroxima, cefepime, ertapenem, imipenem, tazobactam/piperacilina, vancomicina ou daptomicina. Após o resultado da cultura, um antibiótico adequado, administrado por via oral, era escolhido entre os seguintes: ciprofloxacino, levofloxacino, clindamicina, sulfametoxazol-trimetropim, doxiciclina, linezolida, rifampicina ou ácido fusídico. O tempo para a mudança do tratamento endovenoso para via oral ficava à escolha do médico assistente. O desfecho principal foi a taxa de remissão.

Cento e cinquenta e quatro casos foram randomizados, 77 em cada braço do estudo. O serviço de Genebra já tinha por hábito um tempo curto de antibioticoterapia endovenosa e realmente o tempo mediano de terapia EV no grupo de quatro semanas e duas semanas foi de 1 e 2 dias, respectivamente.



te. A recorrência de infecção aconteceu em um paciente no grupo de duas semanas e em dois no grupo de quatro semanas (taxas de cura de 99% e 97%). Dos 154 casos, 99 eram artrite de mãos e punhos. Não houve diferença no número de sequelas ou efeitos adversos. O número de procedimentos extras necessários também foi igual em ambos os grupos.

O estudo lança luz sobre um problema prático, onde ainda há baixo grau de evidência. As limitações do estudo incluem a questão da sensibilidade aos antibióticos, que pode ser diferente em cada local, e o fato de que a maioria das infecções acometeu mãos e punhos. De qualquer modo, chama a atenção os bons resultados nos dois grupos, apesar da antibioticoterapia endovenosa de curta duração. Esses achados podem mudar o conceito da necessidade de antibioticoterapia endovenosa por tempo prolongado, seus custos e riscos eventuais de maior morbidade.

Gjika E *et al.*

Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: a prospective, randomised, noninferiority trial.

Ann Rheum Dis 2019;78:1114-1121.

Lúpus eritematoso sistêmico e risco de linfoma: uma via de mão dupla?

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória crônica autoimune multifatorial com reportado maior risco de linfoma, especialmente o linfoma não Hodgkin (LNH).

Em estudo realizado em Taiwan, foram identificados 16.417 pacientes com LES em relato de neoplasia prévia e 25.069 pacientes com LNH sem LES prévio entre os anos de 1998 e 2012, com seguimento posterior até o ano de 2013. A taxa de incidência padronizada (TIP) para LNH nos pacientes com LES e para LES nos pacientes com LNH foi comparada com a população geral.

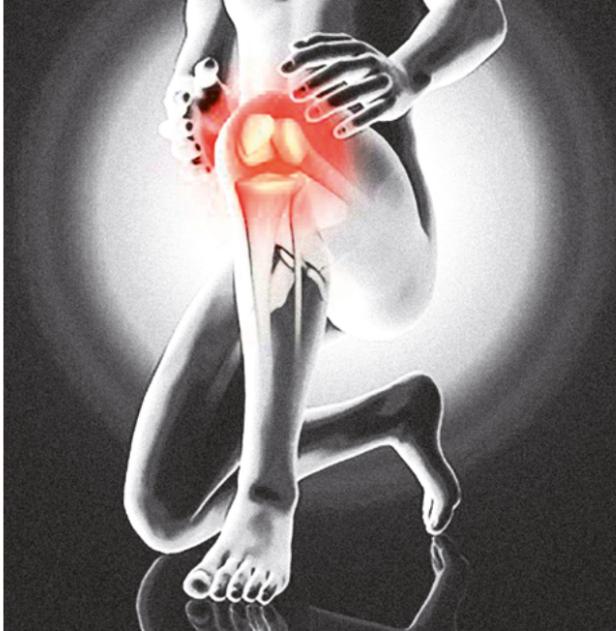
Entre os pacientes com LES, 512 desenvolveram alguma neoplasia, incluindo 34 LNH, sendo este a neoplasia com maior TIP (4,2; 2,9-5,9 IC95%). Entre os pacientes com linfoma, 14 evoluíram com LES com TIP aumentada (2,0; 1,1-3,4 IC 95%). Tanto nos pacientes com LES que desenvolveram LNH como naqueles com LNH que apresentaram LES, a TIP foi maior no primeiro ano após o diagnóstico em ambos os cenários.

Este estudo é o primeiro a tentar identificar uma relação bidirecional entre o LES e o LNH. Embora outros estudos sejam necessários para confirmar o presente achado, devemos ficar atentos na prática clínica para sinais de outra doença durante a evolução.

Wang LH, Wang WM, Lin SH *et al.*

Bidirectional relationship between systemic lupus erythematosus and non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide population-based study.

Rheumatology 2019; 58: 1245-1249.



Impacto do uso da terapia anti-TNF no uso de prótese articular em pacientes com artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de etiologia autoimune com potencial de dano articular e incapacidade. Alguns estudos sugerem uma diminuição da necessidade de cirurgias de prótese articular após o início da terapia anti-TNF.

Em estudo baseado nos dados do registro britânico de pacientes com artrite reumatoide em uso de terapia biológica (BSRBR-RA), um total de 13.126 pacientes com AR recrutados entre os anos de 2001 e 2016 foram avaliados quanto a realização de prótese total de quadril ou joelho.

Foram relatadas 589 próteses totais de quadril, com taxa de incidência de 5,22/1.000 pacientes/ano (4,66-5,88; IC 95%) nos pacientes com terapia anti-TNF e 6,30/1.000 pacientes/ano (4,24-9,76; IC 95%) entre aqueles em uso de medicamentos modificadores do curso de doença sintéticos (MMCDs) com HR 0,86 (0,60-1,22; IC 95%, p=0,39) após ajuste para outras co-variáveis.

Com relação as 864 próteses de joelho reportadas, a taxa de incidência foi de 8,89/1.000 pacientes/ano (8,13-9,72; IC 95%) nos pacientes com terapia anti-TNF e 8,09/1.000 pacientes/ano (5,32-12,89; IC 95%) entre aqueles em uso de MMCDs com HR 1,11 (0,84-1,47; IC 95%, p=0,46) após ajuste para outras co-variáveis.

A idade foi identificada como um fator importante tanto na prótese de joelho como na prótese de quadril. A terapia anti-TNF foi associada a uma redução estimada de 40% na taxa de prótese de quadril em pacientes idosos (HR 0,60; 0,41-0,87; IC 95%, p=0,008).

Hawley S, Ali MS, Cordtz *et al.*

Impact of TNF inhibitor therapy on joint replacement rates in rheumatoid arthritis: a matched cohort analysis of BSRBR-RA UK registry data.

Rheumatology 2019; 58: 1168-1175.