



RADAR



Nº 14 • ANO 3
out/nov/dez 2019

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA

Sociedade Brasileira de
Reumatologia

EDITORIAL

2020

O ano em que esperamos a virada

A poucos dias do fim de 2019, a maciça maioria de nós brasileiros entra em contagem regressiva e organiza balanço do que foi empreendido e realizado, ao tempo em que, com ou sem estratégia, planeja o futuro em curtíssimo prazo (infelizmente, a nossa conjuntura não nos ter permitido pensar na vida em períodos mais longos). O país contabiliza que embora haja retomada da economia, com melhoras tímidas de alguns índices, a recessão econômica ainda afetará o nosso cotidiano e seguiremos com cintos apertados, apesar da alegria e renovação das esperanças com a chegada do ano novo. Há muita expectativa com relação a uma virada da economia e todos torcemos para que esse momento esperado chegue cedo. Que venha e nos traga oxigênio para todos os aspectos das nossas vidas.

Nesse momento, o RADAR SBR agradece a companhia dos seus leitores e congratula a nova diretoria da nossa Sociedade Brasileira de Reumatologia. Que tenhamos muito êxito nas nossas ações e que possamos dar suporte e apoio ao reumatologista em todos os confins da nossa gigantesca nação.

Nesta edição derradeira de 2019, trazemos à atenção do colega reumatologista as evidências e perspectivas da literatura especializada que possam nos ajudar nas decisões clínicas que habitualmente fazemos sozinhos nos nossos consultórios, ambulatórios e hospitais.

Desejamos a todos boas festas e que a leitura desse RADAR possa ser agradável e que traga valor à sua prática clínica.

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

Anti-inflamatório não hormonal ou colchicina para tratamento da crise aguda de gota?

Quem nunca se perguntou qual o melhor tratamento para crise aguda de gota: antiinflamatório não hormonal (AINH), colchicina ou corticosteroide? O American College of Rheumatology (ACR) recomenda o uso de corticosteroides como primeira linha de tratamento em casos de crise aguda de gota, a menos que existam contraindicações para o seu uso. Entretanto, estudo recente publicado na *Annals of the Rheumatic Diseases*, uma das revistas mais importantes da nossa especialidade, tenta trazer um pouco mais de evidência para esse cenário clínico.

Em estudo randomizado, aberto e multicêntrico, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança das estratégias de tratamento, 399 indivíduos com crise aguda de gota atendidos em 100 clínicas de atenção primária foram randomizados para receber naproxeno 750 mg e, posteriormente, 250 mg a cada 8 horas por sete dias, ou colchicina na dose de 0,5 mg três vezes ao dia durante quatro dias (200 pacientes no grupo naproxeno e 199 no grupo colchicina). O desfecho primário foi alteração na pior intensidade da dor nas últimas 24 horas (avaliada através de escala numérica de 0 a 10) a partir do momento inicial, medida diariamente nos primeiros 7 dias. A alteração média a partir da linha de base foi comparada entre os grupos nos dias 1 a 7 em análise com intenção de tratar (*"intention to treat"*).

Trezentos e quarenta e nove pacientes (87,5%) completaram o estudo. Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores médios de alteração da dor nos dias 1 a 7. Durante o período, diarreia e cefaleia foram mais frequentes no grupo colchicina quando comparado ao grupo naproxeno.

Os autores concluíram que, em indivíduos com crise aguda de gota, o tratamento com naproxeno ou colchicina associou-se a similares reduções na intensidade da dor ao longo de sete dias. Além disso, houve menos efeitos colaterais com o uso do naproxeno, sugerindo que essa estratégia deva ser a primeira linha na atenção primária. Por outro lado, deve-se ressaltar as contraindicações para o uso tanto de AINH ou colchicina. No presente estudo foram excluídos pacientes com contraindicações ao uso desses fármacos.

Roddy E, Clarkson K, Blagojevic-Bucknall M *et al.* **Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care.**

Ann Rheum Dis 2019. doi:10.1136/

annrheumdis-2019-216154. [Epub ahead of print].

Ferramenta para avaliação do risco cardiovascular associado ao uso dos antiinflamatórios não-esteroidais

Os antiinflamatórios não-hormonais (AINHs, incluindo os inibidores da ciclo-oxigenase [COX]) estão associados a uma variedade de eventos adversos, incluindo manifestações vasculares, como sangramento e trombose, bem como complicações gastrointestinais, renais e cutâneos. Os AINHs são frequentemente prescritos para o tratamento da artrite reumatoide (AR) e da osteoartrite (OA). Atualmente, não existe metodologia específica para ajudar o julgamento clínico do efeito analgésico e antiinflamatório dessas drogas, contra seus potenciais efeitos adversos. A evidência disponível carece de algoritmos ou modelos de avaliação de risco bem validados que levem em consideração os fatores de risco clínicos para os eventos adversos associados ao uso dos AINHs.

Os AINHs inibem as enzimas COX1 e COX2, que catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostanoídes. A COX1 é constitutivamente expressa na maioria dos tecidos e regula a síntese dos prostanoídes que estão envolvidos na manutenção da homeostase da mucosa do estômago, cartilagem e trombócito, bem como na manutenção da função renal. A COX1 catalisa a formação de tromboxano, que leva subsequentemente a vasoconstrição e agregação plaquetária. Em contraste, a COX2 é induzida durante a inflamação ou após dano tecidual e catalisa a produção de prostaciclina, o que leva à vasodilatação e à inibição da agregação plaquetária. Os AINHs inespecíficos, como naproxeno, ibuprofeno



e diclofenaco, inibem COX1 e COX2, o que explica sua eficácia (resultado da inibição da COX2) e também seus efeitos adversos, como o sangramento gastrointestinal (resultado da inibição da COX1).

Há cerca de 20 anos, AINHs que inibem seletivamente a COX2 foram desenvolvidos. Essas drogas produziram uma redução de 40-70% dos eventos adversos gastrointestinais (graves) em comparação com os AINHs não seletivos. Com o uso dos AINHs COX2 seletivos a frequência de eventos adversos gastrointestinais caiu para menos de 2%. No entanto, a inibição seletiva da COX2 resulta na redução da síntese de prostaciclina, o que pode levar à trombose, uma vez que a formação de tromboxano não é inibida. De fato, os inibidores seletivos da COX2 apresentaram efeitos pró-trombóticos nos ensaios clínicos para OA e AR, enquanto uma metanálise subsequente indicou que os efeitos pró-trombóticos estão associados à maioria dos AINHs (com a possível exceção do naproxeno). Em concordância com tais achados, as recomendações atuais da *Food and Drug Administration* (FDA) e da Agência Europeia de Medicamentos observam que os AINHs não seletivos e os inibidores seletivos da COX2 devem ser proscritos, descontinuados ou usados com cautela em pacientes com doença cardiovascular manifesta ou naqueles com risco de doença cardiovascular. Entretanto, a avaliação do risco de potenciais eventos adversos com o uso dos AINHs continua ser um grande desafio na prática clínica, uma vez que não dispomos de modelos adequados para estratificação de risco.

Em recente análise *post-hoc* do estudo PRECISION, Solomon e colaboradores propuseram uma ferramenta para avaliação do risco potencial para a toxicidade dos AINHs. A ferramenta tem o potencial de racionalizar o uso clínico dos AINHs, particularmente no cenário do paciente com elevado risco cardiovascular.

Usando dados do estudo PRECISION, os autores desenvolveram um novo escore de risco para avaliar risco de toxicidade dos AINHs. Ensaio randomizado duplo-cego de não inferioridade, o estudo PRECISION envolveu 24081 pacientes que necessitaram de tratamento diário com AINHs para dor articular (90% dos pacientes tinham OA, 10% tinham AR). Os pacientes foram alocados aleatoriamente para receber celecoxibe (n = 8072; dose diária média de 209 mg), naproxeno (n = 7969; dose média diária de 852 mg) ou ibuprofeno (n = 8040; dose média diária de 2.045 mg), por pelo menos 6 meses. Todos os pacientes do estudo também receberam o inibidor da bomba de prótons esomeprazol para proteção gástrica. Um importante critério de inclusão neste estudo foi a presença de doença cardiovascular confirmada ou aumento do risco de doença cardiovascular. A duração média do tratamento foi de 20,3 meses e o tempo médio de seguimento foi de 34,1 meses. Cerca de 69% dos pacientes descontinuaram o medicamento e 27% perderam acompanhamento durante os 10 anos do estudo.

Para o desenvolvimento do escore de risco, o desfecho primário foi um composto de eventos adversos cardiovasculares graves, eventos gastrointestinais importantes, toxicida-



de renal e morte durante o primeiro ano de tratamento, que ocorreu a uma taxa de 3,4% (IC 95% 3,1-3,7).

O escore de risco inclui fatores como idade, história de doença cardiovascular, hipertensão ou diabetes, tabagismo, uso de estatinas, creatinina sérica, hematócrito e diagnóstico de AR. Uma ferramenta para cálculo do risco é disponibilizada pelos autores no formato de planilha em Excel e pode ser acessada no material suplementar da publicação. O escore então categorizou os pacientes em três grupos de riscos no primeiro ano do tratamento: baixo risco (<1%), risco intermediário (1-4%) e alto risco (>4%). Não houve diferenças estatisticamente significativas nos riscos de toxicidade grave previstos e observados para pacientes em uso de celecoxibe, ibuprofeno ou naproxeno.

A categorização do grupo de risco usada na análise é uma abordagem atraente, projetada com base na opinião clínica. Há certo consenso de que um risco superior a 4% (traduzido em um número necessário para prejudicar de menos de 25) é muito alto, enquanto um risco inferior a 1% (traduzido em um número necessário para prejudicar de mais de 100) seria aceitavelmente baixo. A categoria intermediária de 1 a 4% de risco é mais difícil de interpretar e deve requerer atenção e compartilhamento da decisão.

Da mesma forma que o FRAX, ferramenta para avaliação do risco de fratura e identificação de candidatos a intervenção farmacológica na osteoporose, a ferramenta desenvolvida por Solomon e colaboradores poderia ser muito útil na prática clínica. Por outro lado, questões metodológicas e a natureza *post-hoc* do estudo lançam dúvidas sobre a validade externa e utilidade prática da nova ferramenta. A ausência de dados do diclofenaco, AINH associado a aumento risco trombótico, e as doses relativamente baixas de celecoxibe usadas no estudo, também são motivos para cautela no uso da ferramenta. Os pacientes do estudo PRECISION apresentavam alto risco cardiovascular e também fizeram uso de inibidores da bomba de prótons, classe também associada a incremento do risco cardiovascular.

Até que tais questões sejam resolvidas, o escore de risco proposto pode ser usado como avaliação preliminar para pacientes com características semelhantes. O uso dessa classificação de risco é um passo importante para a medicina personalizada e pode levar a uma prescrição mais racional dos AINHS, pelo menos para pacientes com alto risco de complicações.

Nissen, S. E. *et al.*

Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis.

N. Engl. J. Med. 375, 2519–2529 (2016).

Solomon, D. H., Shao, M., Wolski, K., Nissen, S., Husni, M. E. and Paynter, N.

Derivation and Validation of a Major Toxicity Risk Score Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Users Based on Data From a Randomized Controlled Trial.

Arthritis Rheumatol, 71: 1225-1231 (2019).

Recomendações EULAR para o tratamento da síndrome de Sjögren

Doença frequente com decisões desafiadoras na prática clínica diária, a síndrome de Sjögren (SSj) é tema pouco comum para recomendações e consensos da literatura especializada nas últimas décadas. Ainda sem alvos terapêuticos específicos bem definidos, o manejo da SSj tem focado no alívio dos sintomas como objetivo primário de médicos e pacientes.

A *European League Against Rheumatism* (Eular) publicou recentemente as primeiras recomendações baseadas em consenso para o tratamento tópico e sistêmico de pacientes com SSj. A força tarefa foi constituída por reumatologistas, clínicos gerais, dentistas, oftalmologistas, ginecologistas, dermatologistas, epidemiologistas, estatísticos, enfermeiros e representantes de pacientes de 30 países dos cinco continentes. Foram analisadas as evidências de estudos que incluíram pacientes com SSj primário definida de acordo com os critérios de 2002/2016. Na ausência de evidência disponível, estudos que incluíam pacientes com SSj secundária ou pacientes que preenchiam critérios anteriores aos de 2002/2016 foram analisados e eventualmente usados para extrapolação.

Foram elaboradas três recomendações gerais e 12 recomendações específicas numa sequência lógica, começando com o manejo do tripé central de sintomas da doença (secura, fadiga e dor), seguido pelo tratamento das manifestações sistêmicas. As recomendações abordam o uso de terapias tópicas orais (substitutos da saliva) e oculares (gotas lacrimais artificiais, antiinflamatórios não hormonais tópicos, corticosteroides tópicos, ciclosporina tópica, gotas lacrimais séricas), agonistas muscarínicos orais (pilocarpina, cevimeлина), hidroxycloquina, corticosteroides orais, agentes imunossuppressores sintéticos (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, leflunomida e micofenolato) e terapias biológicas (rituximabe, abatacepte e belimumabe). Para cada recomendação, são fornecidos os níveis de evidência, a maioria modestos, e a concordância entre os membros da força tarefa, em geral alta.

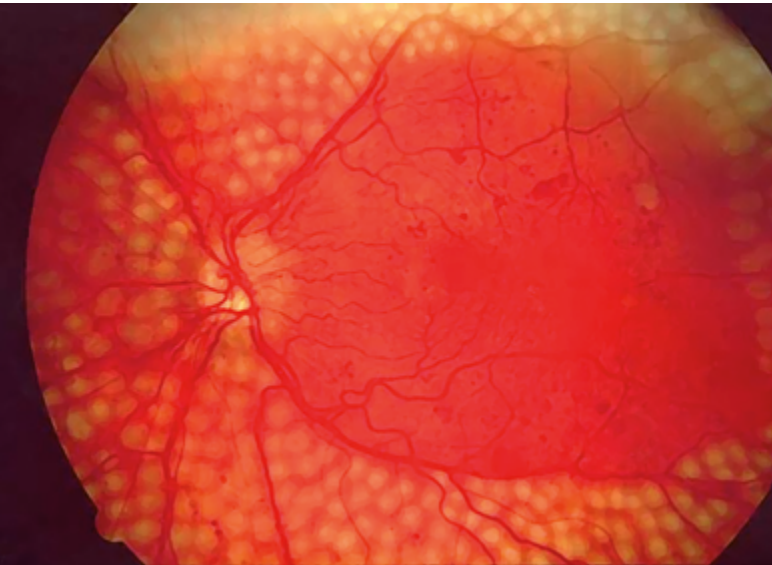
As recomendações EULAR de 2019 sintetizam os conceitos acerca do tratamento da SSj em um conjunto de princípios e recomendações abrangentes. Esperamos que as recomendações atuais sejam amplamente aplicadas na prática clínica e sirvam de modelo para o desenvolvimento e atualização de recomendações das sociedades locais. É importante enfatizar que não existe uma receita de bolo para uso universal. O manejo deve ser individualizado reconhecendo que as recomendações e consensos não substituem o olhar clínico cuidadoso.

Ramos-Casals M, Pilar Brito-Zerón P, Bombardieri S, *et al.*

EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies.

Ann Rheum Dis 2019. doi: 10.1136/

annrheumdis-2019-216114. [Epub ahead of print].



Níveis séricos de hidroxycloquina devem ser utilizados na prática clínica diária para avaliação do risco de retinopatia?

Em 2016, a Academia Americana de Oftalmologia sugeriu uma mudança na dose de hidroxycloquina (HCQ) de 6,5 mg/kg/dia para 5 mg/kg/dia de peso real, considerando que a menor dose oferece menos risco de toxicidade ocular. Embora raro, um dos principais eventos adversos relacionados ao uso da HCQ é a retinopatia. Nas doses recomendadas, o risco de toxicidade em até 5 anos é abaixo de 1% e em até 10 anos, abaixo de 2%. Entretanto, o risco de toxicidade aumenta para quase 20% após 20 anos de tratamento. Por outro lado, mesmo após 20 anos de uso, o paciente sem toxicidade prévia tem apenas 4% de risco no ano subsequente.

Independentemente do tratamento imunossupressor utilizado no lúpus eritematoso sistêmico (LES), os antimaláricos são sempre prescritos, a menos que haja contraindicação. Tal estratégia baseia-se em evidências de apontam para múltiplos benefícios para o paciente, tanto através de efeitos diretos como também indiretos, incluindo melhora da atividade da doença e redução das reativações (*“flares”*), melhora das lesões cutâneas, prevenção de dano e possível redução no risco de mortalidade. Utilizada no tratamento do LES há mais de 50 anos, o uso dos antimaláricos também se associa a efeitos benéficos sobre o metabolismo glicêmico e lipídico e a redução de fenômenos trombóticos. Dentre os antimaláricos, a preferência recai sobre a HCQ sem relação ao difosfato de cloroquina, em razão do melhor perfil de segurança.

Ainda não está bem estabelecido que o uso da HCQ em doses de 5 mg/kg/dia apresenta a mesma eficácia para o controle da atividade de doença no LES ou mesmo se os efeitos em outros órgãos e sistemas se mantêm.

Em estudo para avaliar a frequência de retinopatia e o potencial papel da hidroxycloquinemia para identificar o risco

futuro de retinopatia, 537 pacientes com LES em uma grande coorte clínica foram avaliados. Os pacientes foram submetidos a avaliação seriada dos níveis sanguíneos de HCQ e o desenvolvimento de retinopatia associada ao fármaco foi investigada.

A prevalência de retinopatia na coorte avaliada foi de 4,3% (23/537). Nos primeiros 5 anos, o risco de retinopatia foi de 1%; 1,8% no período de 6 a 10 anos; 3,3% entre 11 e 15 anos; 11,5% no período de 16 a 20 anos; e 8% após 21 anos de uso. Idosos, pacientes com IMC mais elevado e maior tempo de uso da HCQ correlacionaram-se com maior risco de toxicidade retiniana. Além disso, níveis mais altos de hidroxycloquina em sangue periférico foram preditores de retinopatia por hidroxycloquina, tanto quando avaliado em média como em valores máximos ao longo do tempo.

O estudo sugere que a hidroxycloquinemia pode ser útil em prever o risco da retinopatia, o que, por sua vez, permitiria reduzir a dose e ou realizar o monitoramento estreito em pacientes com hidroxycloquinemia acima dos níveis recomendados.

Petri M, Elkhaila M, Li J *et al.*

Hydroxychloroquine Blood Levels Predict Hydroxychloroquine Retinopathy.

Arthritis Rheumatol 2019. doi: 10.1002/art.41121.

[Epub ahead of print].

Medicina de precisão: a caminho de estratégias individualizadas de tratamento para a artrite psoriásica

Várias opções para o tratamento da artrite psoriásica (APso) tornaram-se disponíveis nos últimos anos. Condição bastante heterogênea, com uma série de manifestações musculoesqueléticas e extra articulares, ainda não dispomos de uma medicina de precisão que nos aponte qual é a melhor medicação para determinado paciente com APso, e assim, fazemos o manejo com base em estudos populacionais e em estratégias de tentativa e erro. Na ausência de estratégias de tratamento personalizado, menos de 50% dos pacientes com APso em tratamento com um primeiro biológico atingem o critério de MDA (*minimal disease activity*).

Sem ferramentas para prever o sucesso terapêutico num paciente individual e, considerando que o tempo médio para avaliar a resposta terapêutica é de pelo menos 12 semanas, muito recurso financeiro é ainda dispendido com tratamentos ineficazes e potencialmente tóxicos. O cenário é frequentemente frustrante para médicos e pacientes.

Ainda que insuficiente, uma das estratégias que podem melhorar a individualização do tratamento são os estudos comparativos diretos (*“head-to-head”*). Ao contrário da psoríase onde há significativo número de estudos comparativos diretos, na APso dispomos atualmente de um único estudo *head-to-head* com medicamentos biológicos. O estudo comparou as respostas ACR50 e PASI100 em pacientes

submetidos a tratamento com ixekizumabe (um anti-IL17) ou adalimumabe (anti-TNF). O ixekizumabe foi superior ao adalimumabe em termos de resposta PASI100 e não inferior quanto à resposta articular. Única evidência disponível, esses achados ainda não foram suficientes para efetivamente modificar os algoritmos de tomada de decisão na APso.

Para o tratamento da psoríase em placa, em contrapartida, vários estudos *head-to-head* são disponíveis e ajudam na tomada de decisão. Os dados comparativos diretos demonstraram que o ustekinumabe é superior aos anti-TNFs (ao menos o etanercepte) neste cenário clínico, enquanto os anti-IL17 e os inibidores da p19 da IL-23 são superiores aos anti-TNFs e ao ustekinumabe.

Um dado intrigante é a falta de resposta das manifestações axiais das espondiloartrites, nesse particular a espondilite anquilosante, ao tratamento com agentes que inibem a IL-23, como o ustekinumabe e o rizarquizumabe. Modelos animais sugerem que a inibição da IL-23 é capaz de suprimir o início do processo inflamatório axial, mas não é suficiente para tratar a doença estabelecida.

Uma vez que os estudos disponíveis ainda não mostram conclusivamente a melhor estratégia para tratamento em nível individual, os princípios da medicina de precisão começam a ser investigados na nossa especialidade. Os dados de farmacogenômica obtidos até o momento são desapontadores, enquanto se espera que os estudos baseados em epigenética, proteômica e metabolômica, obtenham resultados e respostas mais úteis para a prática clínica.

Um pequeno estudo de medicina de precisão realizado em pacientes japoneses com APso foi recentemente publicado. Um total de 64 pacientes realizaram imunofenotipagem de células CD4 em sangue periférico, com a definição dos fenótipos Th1 e Th17. Os pacientes foram randomizados para o tratamento com a estratégia convencional ou baseada no perfil de imunofenotipagem, segundo os princípios da medicina de precisão. O grupo tratado de acordo com a imunofenotipagem apresentou melhores desfechos de resposta articular, indicando um possível benefício dessa estratégia em comparação ao tratamento convencional.

O caminho será longo até que possamos realmente tratar esses pacientes de uma forma realmente individualizada e precisa. Com tanta diversidade clínica e complexidade genética e imunológica, provavelmente precisaremos também da inteligência artificial para a combinação dos mais diversos preditores de resposta ao tratamento. Esperamos ansiosos por esse futuro.

Al-Mossawi H., Taams L.S., Goodyear C.S., *et al.*
Lancet Rheumatol vol 1, 2019, pp e66-e73.

Nem tudo de que reluz é ouro

A avaliação por imagem das articulações sacroilíacas (SI), seja por radiografia convencional, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética (RNM) constitui um grande desafio para a prática clínica na reumatologia. Mais um estudo recém-publicado demonstra que a RNM de SI, particularmente a avaliação isolada do aspecto quantitativo do edema da medular óssea (EMO), não é suficiente para fazer o diagnóstico diferencial das muitas situações de injúria dessa articulação, sejam elas inflamatórias ou mecânicas.

Em coorte dinamarquesa com avaliação transversal, as imagens de RNM obtidas de 204 participantes foram avaliadas. A amostra consistiu de pacientes com espondiloartrite axial (EpA-ax) (n=41), lombalgia por discopatia (n=25), mulheres em até 16 meses de pós-parto (n=46) e sem dor em nádega (n=14), trabalhadores do serviço de limpeza (n=26), corredores (n=23) e homens saudáveis sem dor (n=29).

Como observado em outros estudos recentes, observou-se que a anquilose e a lesão do tipo 'backfill' estavam presentes apenas em pacientes com EpA-ax. Contudo, sabemos que esses achados estão relacionados a maior tempo de sintomas e refletem dano já estabelecido. Dessa forma, com o objetivo do manejo precoce, é desejável que essas lesões ainda não estejam presentes no momento do diagnóstico. O EMO, atualmente usado para o diagnóstico de EpA-ax e para detectar a atividade de doença, foi observado em todos os grupos, embora mais pronunciado nos pacientes com EpA-ax. Um dado muito interessante foi o fato de que 24% das mulheres em pós-parto com dor em nádegas apresentam escore de EMO ≥ 5 (presente em 56% daqueles com EpA-ax). As erosões não foram exclusivas dos pacientes com EpA-ax e foram observadas também em 9% das mulheres em pós-parto com dor em nádegas.

Esses dados corroboram o que a Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia enfatiza acerca do papel da imagem em EpA: a interpretação da RNM de SI, isoladamente, não é suficiente para o diagnóstico da EpA-ax. É fundamental que todos os achados da RNM de SI sejam interpretados levando em consideração a probabilidade pré-teste para o diagnóstico do paciente em particular, a qual é baseada na epidemiologia, dados clínicos e achados laboratoriais.

Seven, S., Østergaard, M, Morsel-Carlsen, L., *et al.*
Magnetic Resonance Imaging of Lesions in the Sacroiliac Joints for Differentiation of Patients With Axial Spondyloarthritis From Control Subjects With or Without Pelvic or Buttock Pain: A Prospective, Cross-Sectional Study of 204 Participants.

Arthritis Rheumatol, 2019, 71: 2034-2046.

Tratamento do câncer com inibidores de checkpoints em pacientes com doenças autoimunes de base: algumas evidências de segurança e sobrevida

Os inibidores checkpoints (IC) anti-CTLA4 e anti-PD-1 ou anti-PD-L1 estão revolucionando o tratamento oncológico, particularmente o do melanoma e do câncer de pulmão, e vieram para ficar. Eventos adversos de ativação de respostas inflamatórias autoimunes. Tal ativação autoimune ocorre em até 70% dos pacientes em uso de anti-PD-1 e 90% daqueles em uso de anti-CTLA-4 e pode acometer qualquer órgão.

Uma vez que pacientes com doença autoimune pré-existente foram excluídos dos estudos pivotais, não há dados robustos sobre a segurança do uso desses agentes nesse contexto clínico.

Em estudo francês, multicêntrico e retrospectivo, foram avaliadas a segurança e eficácia dos (IC) em pacientes com diagnóstico prévio de doença autoimune. Dados epidemiológicos de 112 pacientes com doença autoimune diagnosticada previamente ao câncer, os tratamentos imunossupressores prévios e atuais e a resposta ao tratamento com os IC foram investigados, bem como o perfil de eventos adversos. As doenças autoimunes pré-existentes foram: psoríase e ou artrite psoriásica (n=31), artrite reumatoide (n=20), doença inflamatória intestinal (n=14), lúpus eritematoso sistêmico (n=7), polimialgia reumática e arterite de células gigantes (n=7), espondiloartrites (n=5) e outras (n=28). A definição de remissão ou atividade da doença autoimune foi baseada na opinião do médico assistente. A gravidade da reativação da doença autoimune como evento adverso ao tratamento com IC foi graduada em leve (graus 1 e 2) e grave (graus 3 e 4). A resposta do tumor ao tratamento com o IC foi classificada em parcial ou completa.

Setenta e nove pacientes (71%) apresentaram alguma imunotoxicidade: 53 pacientes (47%) apresentaram reativação da doença autoimune de base enquanto 47 outros (42%) apresentaram manifestações autoimunes novas (isoladamente e ou adicionalmente à reativação da doença autoimune de base). Foi necessária a descontinuação definitiva do IC em 24 dos 112 pacientes (21%) por conta da imunotoxicidade, a despeito do uso de tratamento imunossupressor adicional em 20 desses pacientes. Além disso, na tentativa de controle dos eventos adversos autoimunes, 10 (71%) dos 14 pacientes recebendo anti-CTLA-4 trocaram para um anti-PD-1 ou anti-PD-L1 ao longo do seguimento e 3 (3,2%) dos 95 pacientes recebendo anti-PD-1 ou PD-L1 trocaram para o anti-CTLA-4 (ipilimumabe).

Os dados de reativação da doença autoimune prévia foram avaliados em 50 pacientes. Desses, 35 (70%) apresentaram reativação leve e 15 (30%), reativação grave. Vinte e oito pacientes (54%) necessitaram de tratamento imunossupressor (glicocorticoide foi o mais utilizado (86%), na maioria prednisona em dose abaixo de 15 mg/dia). No tocante ao tratamento imunossupressor de base, vinte e quatro pacien-

tes (22%) estavam recebendo imunossupressor no momento de início do tratamento com um IC (8 pacientes em uso de glicocorticoide em baixa dose ou um DMARD sintético). Seis pacientes receberam metotrexato ou azatioprina para o tratamento da reativação e 3 pacientes receberam anti-TNF para o tratamento de reativação da doença inflamatória intestinal.

Os pacientes que necessitaram uso de imunossupressor em razão do tratamento com IC apresentaram menor sobrevida livre de progressão do tumor (mediana de 3,8 meses *versus* 12 meses; p=0,006), mas sem diferença na sobrevida geral. Além disso, o uso de imunossupressor de base associou-se a sobrevida livre de progressão do tumor mais curta (HR 2,10; p=0,028).

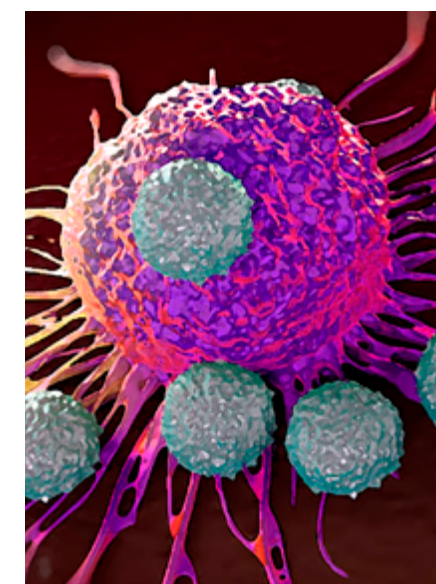
Apesar das limitações, alguns pontos importantes são destacados no presente estudo. Em primeiro lugar, os oncologistas e os especialistas em doenças autoimunes necessitam estabelecer cuidado compartilhado para o adequado manejo desses pacientes. O segundo ponto a ser destacado diz respeito ao conceito de que o tratamento imunossupressor da doença autoimune de base talvez deva ser descontinuado no momento de início do tratamento com o IC para pacientes que estejam com a doença autoimune controlada. Mais estudos prospectivos serão necessários antes que isso se torne uma recomendação.

Tison, A., Quéré, G., Misery, L., *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, 71: 2100-2111.

Inibição de sensibilização periférica na OA: Uma opção analgésica, mas com riscos bem conhecidos

As causas de dor na osteoartrite (OA) são múltiplas e incluem o edema do osso subcondral, além de anormalidade em músculos, ligamentos e bursas. O processo da OA leva à ativação de vários mediadores que estimulam as terminações nervosas, como as prostaglandinas, as bradicininas e os íons hidrogênio. Vários destes fatores causam também uma sensibilização periférica do sistema nociceptivo, colaborando com a dor crônica dos pacientes com OA.

Um dos mediadores nociceptivos investigados clinicamente é o fator de crescimento neuronal (*nerve growth factor*, NGF). O NGF foi alvo de um estudo com um anticorpo mo-



noclonal, o tanezumabe, em 2010. Apesar da eficácia no tratamento da dor, o estudo apontou vários efeitos adversos, como dor neuropática e principalmente, a progressão acelerada da OA, com necessidade de próteses mais precoces. Isso levou a uma suspensão de estudos com inibição de NGF pelo FDA. Mais recentemente, a proibição foi suspensa, e novos estudos com inibidores de NGF foram liberados, agora com verificação rigorosa de eventos adversos e avaliação estreita da progressão da doença articular.

Um novo bloqueador de NGF, o fasinumabe, foi estudado em um estudo de fase IIb/III, multicêntrico, nos EUA. Foram incluídos pacientes com OA de joelho ou quadril, de 40 a 80 anos de idade, com dor mensurada por escala visual analógica (EVA) maior que 40 e OA grau Kellgren-Lawrence maior que 2, dor persistente apesar do uso de analgésicos, um ou mais AINHS ou um ou mais opióides. O fasinumabe é um anticorpo monoclonal IgG4, totalmente humano, que se liga seletivamente ao NGF, sem afetar outras neurotrofinas, como a neurofina-3 ou o fator neurotrófico derivado do cérebro.

Os pacientes foram randomizados para um de cinco grupos: fasinumabe 1, 3, 6 ou 9 mg ou placebo, administrados por via subcutânea de 4 em 4 semanas, por quatro doses (última dose em 12 semanas). Cerca de 80 pacientes compuseram cada grupo. A avaliação primária foi feita em 16 semanas, e o desfecho primário foi a mudança da sub escala de dor do WOMAC (0-10) em relação ao momento inicial. A escala é uma média de 5 questões (dor ao andar, dor ao usar escadas, ao repouso deitado, ao repouso sentado e dor ao ficar em pé) e é uma medida reproduzível para avaliar eficácia clínica na OA.

A média de idade dos pacientes foi de 60 anos, com cerca de 65% de mulheres e quase todos com sobrepeso (IMC médio de 31 kg/m²). A principal articulação afetada foi o joelho, em cerca de 88% dos casos.

Em comparação com o placebo, o fasinumabe foi mais eficaz em termos de desfecho primário. A mediana da dor nos pacientes que receberam placebo foi reduzida de 6,4 para 4,2 (redução de 2,2 pontos). A redução da escala nos grupos de fasinumabe foi de 3,4, 3,8, 3,4 e 4,4 para as doses de 1, 3, 6 e 9 mg, respectivamente. Embora todas as doses de fasinumabe fossem estatisticamente superiores na relação ao placebo, não houve diferença entre as doses da medicação (ausência de curva dose-resposta).

Os efeitos colaterais, especialmente musculoesqueléticos, foram mais comuns nos grupos fasinumabe do que no grupo placebo. Sintomas neurológicos e dor articular em outros locais foram mais comuns nos grupos fasinumabe (17% e 19%, respectivamente), quando comparados ao placebo (9% e 17%). Doze pacientes no grupo do fasinumabe apresentaram parestesias, a maioria (10) considerada leve.

As complicações articulares graves foram significativamente mais comuns nos grupos fasinumabe, com clara curva dose resposta. Os eventos graves eram classificados em OA de rápida progressão, fratura subcondral por insuficiência e osteonecrose primária. Os pacientes foram acompanhados durante o estudo com radiografias simples e ressonância



magnética. Vinte e dois pacientes dos grupos fasinumabe (6,5%) apresentaram progressão acelerada da OA ou fratura de insuficiência versus um paciente (1,2%) no grupo placebo. A taxa destes eventos foi de 2,4%, 4,8%, 7,1% e 12% nas doses de 1, 3, 6 e 9 mg respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos na taxa de necessidade de próteses (cerca de 4 por grupo, incluindo o grupo placebo).

Essa nova evidência demonstra que o bloqueio do NGF na OA é eficaz para o tratamento da dor, com redução média de EVA maior que 3 pontos, achado clinicamente relevante. Porém, o benefício na dor vem associado a eventos articulares graves. A ausência de curva dose-resposta para eficácia clínica na dor associada a curva dose-resposta em termos de eventos adversos parece indicar que doses menores, que se associam a menor incidência de eventos articulares graves, devam ser priorizadas em estudos futuros. Nesta condição com limitadas opções de tratamento, o desenvolvimento de agentes que possam modificar estruturalmente a cartilagem e reduzir a progressão da doença é sempre muito aguardado.

Dakin P *et al.*

The Efficacy, Tolerability, and Joint Safety

of Fasinumab in Osteoarthritis Pain:

A Phase IIb/III Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial.

Arthritis & Rheumatol Vol. 71, No. 11, November 2019, pp 1824–1834