



EDITORIAL



As águas de março

Iniciados nas aventuras do ano de 2020 e ainda em passo de expectativa frente a ameaça do recém nominado *Covid-19*, brasileiros aguardam esperançosos que as águas de março não apenas fechem o verão, como também nos tragam alento nas diversas esferas das nossas vidas. Enquanto isso, a reumatologia brasileira avança com grandes novidades no terreno do manejo das doenças reumáticas. Novas e aguardadas ferramentas terapêuticas parecem surgir para alegria daqueles que esperam por alívio das suas dores, infortúnios e limitações. O RADAR SBR mantém-se atento à novidade e traz nesta edição aquilo que considera importante e de impacto na prática rotineira do reumatologista.

São destaques da edição o uso dos inibidores de Janus quinases como ferramenta terapêutica na artrite reumatoide com alguns estudos comparativos diretos com imunobiológicos anti-TNF, estratégias e fatores a considerar no descalonamento de pacientes com AR que alcançam a remissão, bem como estudos que nos auxiliam sobre o que fazer com os 5 mg de prednisona do paciente com lúpus inativo. Se ainda há dúvida sobre o que pode significativamente impactar a progressão radiográfica nas espondiloartrites ou sobre o que define hipertensão pulmonar na esclerose sistêmica ou ainda quais as recomendações para manejo das vasculites de grandes vasos, esta edição do RADAR SBR foi feita para você.

Esperamos que a leitura seja prazerosa e inspiradora e que possa trazer informação útil para sua rotina prática.

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

Inibidores de JAKs versus anti-TNFs – uma boa briga!

O uso de agentes anti-fator de necrose tumoral (anti-TNFs), conjuntamente com o metotrexato (MTX), permitiu a muitos pacientes com AR um controle da doença muito superior ao aquele alcançado com medicamentos modificadores de curso de doença sintéticos convencionais (MMCDscs) usados isoladamente. Mesmo assim, apenas uma parte dos pacientes em uso da combinação anti-TNF + MTX atingem adequado controle com baixa atividade ou remissão da doença. Dessa forma, novas modalidades e estratégias de tratamento para AR são sempre bem-vindas.

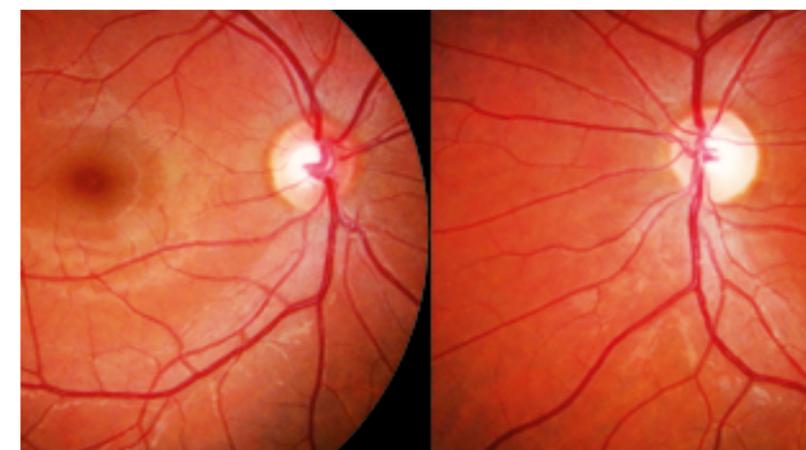
Os inibidores das Janus quinases (JAKs) são a mais recente classe terapêutica na AR, categorizados com MMCD sintéticos alvo-específicos (MMCDsaes). Os resultados de estudos clínicos com vários compostos desta categoria demonstram boa efetividade quando comparado a MMCDscs e anti-TNFs.

O upadacitinibe (UPA) é um inibidor seletivo da JAK-1 recentemente aprovado pelo FDA para o tratamento da AR. Em recente estudo com um número grande de pacientes, a eficácia do upadacitinibe foi comparada com a do adalimumabe (ADA) em pacientes que falharam ou eram intolerantes ao MTX.

Um total de 1.629 pacientes foi randomizado para o uso de upadacitinibe (15 mg via oral ao dia), placebo ou adalimumabe 40 mg subcutâneo de 14 em 14 dias, em esquema 2:2:1. O desenho do estudo buscava diferenciar a resposta do UPA com o placebo em relação à proporção de pacientes alcançando reposta ACR20 e DAS28-PCR <2,6 (desfechos primários do estudo). Houve também a comparação de não-inferioridade do UPA com o ADA, levando-se em consideração a resposta ACR50 e o DAS28-PCR <3,2 e a comparação de superioridade do UPA em relação ao ADA, considerando-se a resposta ACR50, a mudança da escala de gravidade da dor e o HAQ. Vários outros parâmetros foram avaliados, dentre os quais a progressão radiográfica.

Os três grupos de pacientes foram bem balanceados, com cerca de 650 pacientes recebendo UPA, 650 recebendo placebo e 330 com ADA. A média de duração de doença era de 8 anos, a dose média semanal de MTX de 17 mg, 80% eram mulheres e o DAS28-PCR era de 5,8.

Em 26 semanas, o UPA foi superior ao adalimumabe e ao placebo com relação às proporções de pacientes atingindo ACR20 (67% versus 57% versus 36%) e do DAS28 <2,6 (41% versus 27% versus 9%), todas com significância estatística. Na avaliação de não-inferioridade e superioridade do UPA em relação ao ADA, o UPA foi considerado superior em termos de proporção de DAS28 <3,2 (55% versus 39%), res-



Inibição de IL-6 na neuromielite óptica: uma lição para as manifestações autoimunes do sistema nervoso central?

Reumatologistas que tratam casos graves de lúpus eritematoso sistêmico, com envolvimento do sistema nervoso central (SNC), muitas vezes tiveram que reclassificar seus pacientes como o diagnóstico de doença do espectro da neuromielite óptica (NMOSD). Doença autoimune do SNC, a NMOSD muitas vezes associa-se com

a presença do autoanticorpo de classe IgG anti-aquaporina 4 (anti-AQP4). De modo muito interessante, assim como em doenças reumáticas, a interleucina-6 (IL-6) parece estar envolvida na patogênese da NMOSD. Níveis de IL-6 estão aumentados no líquido de pacientes com esta condição, em comparação com outras doenças (como a esclerose múltipla). Da mesma forma, os níveis de IL-6 aumentam tanto no líquido como no soro dos pacientes durante as recidivas da NMOSD. A IL-6 promove a diferenciação de células T *naïve* em células TH17 pró-inflamatórias, que juntamente com a interleucina-6, promovem o diferenciação das células B em plasmablastos produtores de anti-AQP4.

Um estudo publicado recentemente publicado no *New England Journal of Medicine* analisou em ensaio clínico o uso de satralizumabe, anticorpo monoclonal humanizado anti-IL6, no tratamento da NMOSD.

Trata-se de estudo de fase III, randomizado, controlado por placebo, que randomizou numa proporção 1:1 pacientes com NMOSD com ou sem anti-AQP4 para receberem 120 mg de satralizumabe ou placebo por via subcutânea nas semanas 0, 2, 4 e posteriormente a cada 4 semanas. Estas doses foram adicionadas ao tratamento imunossupressor que o paciente estivesse em uso. O desfecho primário foi o tempo para a primeira recidiva, baseado em protocolo pré-estabelecido.

Um total de 83 pacientes foi avaliado (41 no grupo tratamento e 42 no grupo placebo). A mediana de tratamento com satralizumabe no período cego foi de 107 semanas. Recidivas aconteceram em 8 pacientes (20%) no grupo que recebeu a medicação em comparação com 18 (43%) que receberam placebo (HR 0,38. IC 0,16-0,88). Em pacientes com anticorpo anti-AQP4, a recidiva aconteceu em 11% daqueles que receberam satralizumabe e 43% do grupo placebo (HR 0,21 IC 0,06-0,75). Nenhuma diferença foi observada no grupo sem a presença do autoanticorpo. Não houve diferença em desfechos secundários de dor e fadiga. A medicação foi bem tolerada, com infecções graves acontecendo em 2 pacientes do grupo ativo e 3 no grupo placebo.

Embora com número reduzido de pacientes, o estudo lança uma certa luz na função da IL-6 na produção de auto-anticorpos doença-específicos e como seu bloqueio

posta ACR50 (54% versus 42%), diminuição da escala da dor (-32,1 versus -25,6) e a queda do HAQ (-0,6 versus -0,49). Em linha com esses achados, a progressão radiográfica, os escores de fadiga, a função física do SF-36 e a redução da rigidez matinal foram significativamente melhores com o UPA do que com placebo.

A proporção de efeitos adversos que levaram a descontinuação das medicações foi maior no grupo ADA do que no UPA (6,1% versus 2,3%), mas numericamente a diferença foi pequena (20 versus 15 pacientes). As infecções graves foram comparáveis nos grupos UPA e ADA, sendo mais comuns do que no placebo. O herpes zoster foi mais comum no grupo UPA (5 casos), como em outros estudos de inibidores da JAK, mas a maioria dos eventos foi considerada leve. Não houve diferença no número de tromboembolias profundas ou tromboembolia pulmonar (um caso no placebo, 2 no grupo UPA e 3 no grupo ADA). Assim como visto em outros estudos, uma maior proporção de pacientes com aumento da CPK foi observada com o UPA. Apenas um paciente era sintomático e nenhum necessitou descontinuação do tratamento por este motivo.

Os resultados deste e de outros estudos da literatura confirmam que os inibidores de JAK apresentam não-inferioridade ou mesmo superioridade em eficácia terapêutica na AR quando comparado a anti-TNFs (particularmente o ADA). Um novo sinal de alerta com o UPA é o aumento da CPK, aparentemente não associado a manifestações clínicas importantes. Questões relacionadas ao custo, menor experiência clínica frente as imunobiológicos e a diferenças no perfil de inibição das Jaks impactarão a forma como estes agentes irão se colocar no arsenal do reumatologista. De qualquer forma, estudos como este firmam a sua posição como agentes que podem ser usados já na falha de MTX.

Fleischmann, R *et al.*

Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial.

Arthritis & Rheumatol Vol. 71, No. 11, November 2019, pp 1788–1800.

pode trazer benefício clínico. Mais estudos do bloqueio da IL-6 na NMOsd especificamente e em outras doenças autoimunes que cursam com produção de autoanticorpos são aguardados.

Yamamura T *et al.*

Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.

New Eng J Med 2019;381:2114-24.

Plasmáfereze nas vasculites relacionadas ao ANCA: um valioso estudo, com muitos ensinamentos.

As vasculites relacionadas ao ANCA (anticorpo anticito-plasma de neutrófilo), embora relativamente incomuns, são doenças que acarretam grande morbidade e grande mortalidade. Tais desfechos estão relacionados à doença em si como também à necessidade de pesada imunossupressão em muitos casos. Casos que cursam com lesão renal rapidamente progressiva e hemorragia pulmonar são especialmente difíceis. Neste cenário é comum o emprego da plasmáfereze, numa tentativa de retirar de circulação os ANCAs e induzir a reversão do quadro de modo mais rápido. Por outro lado, há escassez de estudos controlados que avaliem essa estratégia de tratamento.

Num verdadeiro “tour de force”, Walsh e colaboradores recrutaram num período de seis anos, 704 pacientes em 95 centros em 16 países. Os pacientes eram maiores de 15 anos, com vasculite ANCA-relacionada (GPA, EGPA ou PAM) de diagnóstico inicial ou recorrente, com anticorpos anti-M-PO ou anti-PR3 positivos, e envolvimento renal (*clearance de creatinina* <50 ml/min/1,73m²) ou hemorragia pulmonar.

Além de comparar o uso da plasmáfereze com o placebo, os pesquisadores também quiseram comparar o uso de menores doses de corticosteroides (CTC) nestes pacientes. Desta maneira, a randomização foi feita em quatro grupos: plasmáfereze + dose padrão de CTC, plasmáfereze + dose reduzida de CTC, sem plasmáfereze + dose padrão de CTC e sem plasmáfereze + dose reduzida de CTC. Todos os pacientes receberam pulso de metilprednisolona 1 g por 1 a 3 dias e imunossupressão padrão com ciclofosfamida ou rituximabe.

Os pacientes que receberam plasmáfereze receberam 60 ml de albumina por quilo de peso. Foram 7 sessões dentro de 14 dias após a randomização. Reposição de plasma foi permitida em pacientes com alto risco de sangramento. Pacientes no grupo de baixa dose de CTC tiveram sua dose reduzida em 50% na segunda semana pós-tratamento. O grupo com dose padrão começaram a reduzir a dose gradualmente após 3 semanas. Depois de seis meses, a dose acumulada de CTC no grupo de dose reduzida foi menos de 60% da dose do grupo padrão. Depois de 22 semanas os grupos receberam prednisona 5 mg por dia.

O desfecho primário do estudo foi um índice composto por morte de qualquer causa ou doença renal terminal, defini-

da como 12 ou mais semanas contínuas de terapia de substituição renal ou transplante renal. Várias outros desfechos secundários foram analisados, como efeitos adversos graves, infecções graves em um ano e qualidade de vida.

Os resultados não mostraram diferença significativa entre os grupos de tratamento: 28,4% dos pacientes no grupo da plasmáfereze atingi o desfecho primário em comparação com 31% no grupo sem plasmáfereze (HR 0,86, IC 0,65-1,13). Os diferentes esquemas de CTC foram analisados no contexto da não inferioridade, e nenhuma diferença foi identificada em termos de desfechos primários. No grupo de dose reduzida, 27,9% dos pacientes atingiram os desfechos primários, contra 25,5% do grupo de dose padrão (diferença de risco absoluto de 2,3 de pontos percentuais, IC -4,5 a 9,1). Não houve interação entre a dose de CTC e o uso ou não de plasmáfereze. Mereceu destaque o fato de que no grupo com dose reduzida de CTC houve um menor número de infecções em comparação com o grupo de dose padrão (27,2% vs. 33%- IC 0,52-0,93).

Este é um estudo interessante pelo grande número de pacientes recrutados com condições relativamente raras, mas todos com alta gravidade da doença. Embora seja um estudo aberto, a metodologia é bem construída, rígida e patrocinado principalmente por agências de fomento oficiais ou ministérios da saúde de determinados países.

Os resultados negativos com a plasmáfereze decepcionam, mas podem servir de relativo consolo para os serviços que não dispõem desta ferramenta terapêutica. O artigo destaca, particularmente sobre o manejo da hemorragia pulmonar, que as atuais recomendações internacionais sobre o uso da plasmáfereze são baseadas em estudos de menos de 70 pacientes. Neste estudo, foram avaliados 191 pacientes com hemorragia pulmonar, 61 deles com hemorragia pulmonar grave, e não houve diferença no prognóstico pelo uso de plasmáfereze.

Outro aspecto importante apontado pelo estudo diz respeito ao uso da prednisona em doses reduzidas, após a imunossupressão inicial. O estudo demonstra que o uso de doses reduzidas não é inferior ao uso de doses padrão e leva a um menor risco de infecções, especialmente comuns neste cenário clínico.

M. Walsh, P.A. Merkel, C.-A. Peh, W.M. Szpirt, X. Puechal, S. Fujimoto, *et al.*

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis.

N Engl J Med 2020;382:622-31.

Iniciaremos a era dos biológicos no LES?

A busca por uma nova medicação que seja eficaz no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES) é essencial, especialmente naqueles com manifestações sistêmicas graves e refratárias. Entretanto, os estudos pivotais com medicações biológicas para o LES habitualmente excluem aqueles com

doença mais grave, especialmente com manifestação renal e do sistema nervoso central.

O anifrolumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano IgG1k para subunidade 1 do receptor do interferon tipo I (INF-I) que inibe a sinalização para todos os tipos de INF-I. O primeiro estudo fase 3, denominado TULIP-1, não atingiu seu desfecho primário do SRI-4. Um segundo estudo fase 3, TULIP-2, foi recentemente publicado na prestigiada revista *New England Journal of Medicine*. Nesse segundo estudo foi investigada a eficácia do anifrolumabe no LES ativo utilizando como desfecho primário o BICLA (BILAG-based Composite Lupus Assessment), desfecho secundário previamente avaliado no estudo TULIP-1. O BICLA é um índice composto que requer a redução em qualquer atividade de doença moderada a grave sem piora em nenhum dos nove órgãos ou sistemas do BILAG, sem piora do SLEDAI e sem aumento superior a 0,3 pontos na avaliação global do médico da atividade de doença (variando de 0-3).

Foram ainda avaliados como desfechos secundários a resposta do BICLA em pacientes com alta assinatura do INF no início do estudo, reduções na dose do corticoide, na gravidade de doença cutânea, no número de articulações dolorosas e edemaciadas e taxa de flare anual.

Um total de 362 pacientes foram randomizados para receber anifrolumabe endovenoso na dose de 300 mg ou placebo a cada 4 semanas, por 48 semanas, com avaliação do BICLA num seguimento de 52 semanas. Um total de 180 pacientes receberam anifrolumabe e 180 placebo, ambos associados a terapia padrão. Foram incluídos pacientes com LES moderado a grave através do SLEDAI-2K (6 ou mais excluindo-se febre, cefaleia ou síndrome orgânica cerebral ou 4 ou mais sem exames laboratoriais) e com atividade grave em um ou mais órgãos ou atividade moderada em dois ou mais órgãos através do BILAG. Os pacientes apresentavam



FAN, anti-dsDNA ou anti-Sm positivo e recebiam tratamento estável com pelo menos uma das medicações: corticosteroide, antimalárico, azatioprina, metotrexate, micofenolato ou mizoribina. Pacientes com nefrite ativa grave ou LES neuropsiquiátrico foram excluídos.

Aproximadamente 85% dos pacientes no grupo anifrolumabe e 71,4% dos pacientes no grupo placebo completaram a intervenção. A maioria dos pacientes apresentava doença ativa mucocutânea, musculoesquelética e imunológica e 83% dos pacientes apresentavam alta assinatura do INF no início do estudo. Um maior percentual de pacientes no grupo anifrolumabe atingiu o BICLA após 52 semanas (48,7% versus 31,5%; p=0,001). Entre aqueles pacientes como alta assinatura do INF no início do estudo, o percentual de resposta foi semelhante (48,0% versus 30,7%; p=0,001). Houve diferença estatística também em relação a redução na dose do corticoide, na gravidade de doença cutânea, mas sem diferença no número de articulações dolorosas e edemaciadas e na taxa de flare anual.

Entre os eventos adversos, o herpes zoster ocorreu em 7,2%, infecção de vias aéreas superiores em 21,7% e bronquite em 12,2% dos pacientes do grupo anifrolumabe.

A administração mensal do anifrolumabe por 48 semanas associada a terapia padrão produziu melhor resposta do índice composto proposto com maior frequência de herpes zoster e infecções respiratórias. Estudos com pacientes graves, incluindo nefrite e doença do sistema nervoso central ainda são necessários.

Morand EF, Furie E, Tanaka Y *et al.*

Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus.

NEJM 2020; 382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196.

Quem nunca teve receio ao retirar a prednisona dos pacientes com LES?

A diminuição ou mesmo retirada do corticosteroide é sempre um desafio na prática clínica do reumatologista, especialmente nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença heterogênea e pleomórfica caracterizada por períodos de atividade e remissão. O receio na suspensão da medicação e o risco de eventual piora da atividade da doença, mesmo quando a retirada é realizada lentamente, norteia tanto o médico como o próprio paciente.

Com o objetivo de comparar a eficácia da manutenção ou retirada de prednisona em dose de 5 mg/dia na prevenção de atividade de doença em pacientes com LES com doença clinicamente inativa, foi realizado estudo de superioridade, aberto, controlado e randomizado durante 12 meses. Foram avaliados 61 pacientes que mantiveram a dose de prednisona de 5 mg/dia e 63 outros que interromperam a medicação.

Foram incluídos pacientes com LES que, durante o ano anterior à inclusão, estavam com doença clinicamente inativa

e tratamento estável para doença incluindo prednisona em doses de 5 mg/dia. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que apresentaram nova atividade de doença definido pelo índice de atividade SELENA-SLEDAI (SFI) na semana 52. Como desfechos secundários foram avaliados tempo até atividade, gravidade da atividade (SFI e BILAG) e aumento no índice de dano (SLICC).

A proporção dos pacientes que apresentaram atividade foi inferior naqueles que permaneceram com o uso da prednisona (4 pacientes versus 17; RR 0,2 IC95% 0,1-0,7; p=0,003). A manutenção da prednisona também produziu resultados superiores em relação ao tempo para a primeira atividade (HR 0,2 IC95% 0,1-0,6; p=0,002), ocorrência de atividade leve a moderada pelo SFI (3 pacientes vs. 12; RR 0,2 IC95% 0,1-0,8; p=0,012) e ocorrência de atividade moderada a grave pelo BILAG (1 paciente vs. 8; RR 0,1 IC95% 0,1-0,9; p=0,013). Não houve diferença em relação a danos e eventos adversos nos dois grupos no período de acompanhamento.

Este estudo traz para prática clínica evidência do que observamos em alguns cenários. Os resultados demonstram que a manutenção de prednisona 5 mg/dia em longo prazo em pacientes com LES evita recidivas. Por outro lado, a natureza aberta do estudo, seu caráter monocêntrico, com retirada abrupta da medicação, sem oportunidade de avaliação da retirada gradual e manutenção em dose inferior, são limitações importantes. Assim, não é possível avaliar o comportamento dos pacientes com a redução gradual e lenta da dose, procedimento habitualmente realizado nos consultórios médicos.

Mathian A, Pha M, Haroche J, *et al.*

Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial.

Ann Rheum Dis 2020; 79(3):339-346.

doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216303.

Recomendações EULAR para o tratamento das vasculites de grandes vasos

Em 2008 foram publicadas as recomendações do *European League Against Rheumatism* (EULAR) para o tratamento das vasculites de grandes vasos, arterite de células gigantes (ACG) e arterite de Takayasu (AT). Além de útil para os clínicos, dada sua complexidade e frequência, estas diretrizes também são utilizadas por reumatologistas no manejo desses pacientes.

Nos últimos 12 anos foram publicados novos ensaios clínicos randomizados além de dados de coortes de diferentes populações, o que motivou a atualização das recomendações previamente publicadas. Foram estabelecidos três princípios e dez recomendações. De maneira resumida as principais incluem:

- Todos os pacientes com suspeita de vasculite de grandes vasos devem ter o diagnóstico confirmado por método de imagem específico ou histológico (biópsia de artéria temporal, por exemplo).

- O tratamento com prednisona em altas doses (40-60 mg/dia) ou equivalente deve ser iniciado imediatamente para indução de remissão na ACG ou AT. Quando a doença é controlada, recomenda-se a diminuição da dose para alvo entre 15-20 mg/dia dentro de 2 a 3 meses e, após 1 ano, menor ou igual a 5 mg/dia para ACG e menor ou igual a 10 mg/dia para AT.

- Terapia adjuvante deve ser utilizada para pacientes selecionados com ACG (doença refratária ou recidivante, maior risco de eventos adversos com uso dos glicocorticoides) com tocilizumabe, sendo o metotrexate uma alternativa.

- Por sua vez, imunossuppressores não biológicos devem ser prescritos para todos os pacientes com AT em combinação ao uso dos glicocorticoides. Tocilizumabe ou terapia anti-TNF pode ser uma opção para casos refratários ou recidivantes.

- Não foi recomendado pelos especialistas o uso de rotina de antiagregantes plaquetários ou terapia anticoagulante para o tratamento de vasculites de grandes vasos, a menos que seja indicado por outros motivos.

- Intervenções endovasculares ou cirúrgicas eletivas devem ser realizadas sempre que possível em fase de doença estável e inativa.

- O acompanhamento e monitorização da atividade de doença deve ser realizada de forma regular, baseados nos sintomas, achados clínicos e níveis de VHS e PCR.

Embora sejam recomendações baseadas em evidências científicas atuais e opinião de especialistas, vale ressaltar que nem sempre podem ser aplicadas a todos os casos e não substituem o olhar clínico cuidadoso com cada paciente.

Hellmich B, Agueda A, Monti S, *et al.*

2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis.

Ann Rheum Dis 2020;79:19-30. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215672



Vale a pena reforçar: remissão livre de biológicos é uma realidade para alguns perfis de pacientes com artrite reumatoide

A redução da dose ou até interrupção da medicação biológica e de inibidores da JAK (iJAK) é um desejo de vários pacientes com artrite reumatoide (AR) que atingiram a remissão. Esse objetivo é também compartilhado pelo reumatologista, que almeja, por meio dessa medida, reduzir os custos do tratamento e os riscos relacionados a eventos adversos, notadamente as infecções. O sucesso da estratégia de descalonamento terapêutico para pacientes em remissão sustentada já foi demonstrado em diversos estudos e hoje é recomendado para pacientes nessa condição. Contudo, a heterogeneidade dos estudos ainda não nos permite concluir quando e em que perfil de pacientes devemos tentar, com maior chance de sucesso, a redução da medicação. Para tentar fechar essa lacuna, recente revisão sistemática teve por objetivo identificar os fatores preditores para a descontinuação dos biológicos e iJAK em pacientes com AR em remissão (DAS28 <2,6) ou em baixa atividade de doença (DAS28 <3,2).

A revisão sistemática incluiu 34 estudos, dos quais a maioria (25/34) era de pacientes que estavam em uso de anti-TNF. Adicionalmente, foram avaliados estudos de pacientes em uso de abatacepte, tocilizumabe ou tofacitinibe. Em 8 estudos, a estratégia de descontinuação envolveu a redução progressiva de dose, o que não ocorreu nos demais.

No total, 2779 pacientes foram submetidos à descontinuação de um biológico e 54 outros interromperam o uso do tofacitinibe. O tempo médio de seguimento dos pacientes após a descontinuação foi de 21 meses. Cerca de 38% dos pacientes mantiveram-se em remissão e 45,9%, em baixa atividade de doença.

De modo geral, foram fatores preditores para uma descontinuação bem sucedida: baixa atividade de doença, ausência de comprometimento funcional pela doença, baixas concentrações de fator reumatoide ou anti-CCP, curta duração de doença e ultrassonografia negativa para atividade de doença.

Ainda que esses fatores não sejam uma novidade, a revisão sistemática é útil para nossa prática uma vez que reforça os fatores que devem ser levados em consideração no momento de tomada de decisão compartilhada com o paciente.

Schlager L., Loiskandl M., Aletaha D., Radner H. Predictors of successful discontinuation of biologic and targeted synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review.

Rheumatology (Oxford). 2020;59(2):324-334.

Progressão radiográfica - Inibe ou não inibe: eis a questão

A inibição da progressão radiográfica em coluna vertebral de pacientes com espondilite anquilosante foi tema de inúmeras discussões ao longo de 2019. Recentemente, o *Arthritis and Rheumatology* publicou uma revisão sistemática com metanálise sobre esse intrigante tema. A maioria dos estudos em espondiloartrites parece concordar que as evidências disponíveis apontam que o tratamento precoce e sustentado da inflamação parece ser o principal fator para evitar o dano estrutural.

Até o momento, a maioria dos estudos utiliza o mSASSS (modified Stoke AS Spine Score) como ferramenta para a avaliação da progressão radiográfica. É considerado progressor aquele paciente que apresenta aumento de pelo menos dois pontos do mSASSS ou o surgimento de um sindesmófito em dois anos. Contudo, o mSASSS não avalia o compartimento posterior da coluna e não inclui a coluna torácica, sítio de inúmeros possíveis pontos de acometimento por anquilose pela doença, como as articulações costotransversas e costovertebrais e os ligamentos inter e supraespinhosos.

Para a revisão sistemática, foram incluídos 24 estudos: 18 relacionados ao uso de anti-TNF (n=4,874 pacientes), 8 a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) e 1 ao uso de secuquinumabe (237).

Não houve diferença quanto à progressão radiográfica entre os pacientes tratados com anti-TNF por dois anos quando comparados aos controles. Contudo, um tempo de tratamento com anti-TNF de ao menos 4 anos foi capaz de desacelerar a progressão radiográfica. O uso de AINES por ao menos dois anos também não foi capaz de reduzir a progressão radiográfica. Da mesma forma, o secuquinumabe também não foi capaz de desacelerar a progressão radiográfica no intervalo de dois anos de seguimento. É importante ressaltar, nesse caso, que os dados do estudo pivotal, em que mais de 80% dos pacientes permaneceram com o mSASSS basal em dois anos, não foram comparados a um grupo controle.

Ainda serão necessários mais estudos para que tenhamos a questão da progressão radiográfica nas espondiloartrites devidamente elucidada. Estudos comparativos diretos "head-to-head" entre as classes de biológicos e que tenham a progressão radiográfica como desfecho primário serão bem



vindos. Além disso, sabemos que nem todos os pacientes progredirão. São fatores de risco para progressão radiográfica: sexo masculino, HLA-B27 positivo, apresentar elevação persistente da proteína C reativa (PCR), elevados índices de atividade de doença e tabagismo. A avaliação da progressão radiográfica deve considerar subgrupos com esses fatores. Além disso, o mSASSS não é um método de elevada acurácia para a avaliação da progressão radiográfica, ainda que tenha a vantagem de utilizar radiografias simples de coluna cervical e lombar, que apresentam baixa custo e reduzida dose de radiação. Estudos futuros poderão utilizar outras estratégias, como a tomografia de coluna total com baixa dose de radiação.

Enquanto isso, não há dúvida sobre um ponto: o tratamento precoce, sempre guiado pelas manifestações clínicas, é fundamental para minimizarmos os danos estruturais e funcionais dos pacientes com espondiloartrites.

Karmacharya P., Duarte-Garcia A., Dubreuil M., *et al.*
The Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Arthritis Rheumatol. 2020 [Epub ahead of print].

Novas definições de hipertensão arterial pulmonar da esclerose sistêmica: em busca do diagnóstico precoce

A hipertensão pulmonar é a principal causa de morte em pacientes com esclerose sistêmica (ES), podendo se desenvolver devido a cardiopatia, doença intersticial pulmonar ou por acometimento pré-capilar (hipertensão arterial pulmonar - HAP). O diagnóstico precoce é fundamental para que o tratamento da HAP seja instituído, o que traz inúmeros benefícios para o prognóstico e a sobrevida.

Novos parâmetros hemodinâmicos foram recentemente propostos no sexto Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar para a definição de HAP: a pressão pulmonar arterial média (PAPm) passou a ser considerada elevada quando acima de 20 mmHg (anteriormente era 25 mmHg) em combinação com uma pressão de oclusão da artéria pulmonar (PAWP) ≤ 15 mm Hg e uma resistência vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 WU. Alguns estudos realizados em pacientes com ES evidenciaram que elevações discretas na PAPm (21-24 mmHg) estavam associadas a redução da capacidade funcional e sobrevida. Contudo, a maioria desses pacientes apresentava RVP abaixo de 3 WU, o que fez alguns autores sugerirem que considerar como elevados valores acima de 3 pode ser conservador e reduzir a chance de diagnosticar precocemente esses pacientes.

Nesse sentido, o presente estudo pretendeu comparar o impacto dessas novas definições em uma coorte de pacientes com ES de dois centros de referência em HP. Foram comparadas as características clínicas de pacientes com ES com PAPm de 21 a 24 mmHg e com RVP ≥ 2 WU àquelas de



um grupo de pacientes com HAP e outro com valores hemodinâmicos normais. Adicionalmente, o estudo investigou pela primeira vez a sobrevida de pacientes de acordo com a RVP e PAPm. Foram excluídos os pacientes com acometimento cardíaco ou intersticial pulmonar.

Foram incluídos nessa avaliação 284 pacientes. Aqueles com PAPm ≥ 25 mmHg associada a RVP ≥ 3 WU e PAWP < 15 mmHg (n=83) foram prontamente diagnosticados com HAP e iniciaram o tratamento medicamentoso. Menos de 5% dos demais pacientes receberam tratamento para HAP e de forma não contínua. Dos 284 pacientes, 55 apresentavam PAPm de 21 a 24 mmHg, sendo que desses, 28 (9,85%) tinham RVP ≥ 2 WU. Os pacientes com PAPm entre 21-24 mmHg e RVP ≥ 3 apresentaram redução da distância caminhada em 6 minutos em comparação àqueles com parâmetros hemodinâmicos normais.

A sobrevida em 7 anos dos pacientes com RVP ≥ 2 WU foi significativamente reduzida quando comparada àqueles com RVP < 2 . Em pacientes com PAPm entre 21 e 24 mmHg, a RVP ≥ 2 foi um fator adicional de pior prognóstico para a sobrevida. Portanto, esses dados iniciais sugerem que uma RVP ≥ 3 WU possa ser elevada para permitir o diagnóstico precoce dos pacientes, devendo avaliar-se a sua redução para 2 WU.

Ainda faltam estudos que avaliem a eficácia e o benefício do tratamento da PAH nesses pacientes com valores mais baixos de PAPm e RVP.

Xanthouli P., Jordan S., Milde N., *et al.*
Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension.
Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:370-378.