



Nº 17 • ANO 4
outubro 2020

RADAR

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA



Sociedade Brasileira de
Reumatologia

EDITORIAL

Aguardando um encontro diferente



Os dias e meses se alongaram no curso da pandemia de COVID-19, afastando do convívio aqueles que mais amamos. Lentamente as coisas do nosso dia a dia retornam de um jeito transformado e desafiador. Não há dúvida que o desafio traz oportunidades e impulsiona a busca por soluções inovadoras. Assim, estamos todos muito ansiosos por rever os colegas reumatologistas nesse Congresso Brasileiro de Reumatologia do ano corrente. Em formato inovador e totalmente virtual, será mais uma vez, palco de muita ciência clínica e plataforma de conhecimento, troca de experiências e inovações no cuidado dos pacientes com doenças reumáticas.

Enquanto nos preparamos para esse momento maior da nossa Sociedade Brasileira de Reumatologia, esta edição do RADAR SBR traz ao associado temas que foram destaque na literatura especializada e que podem ter implicação real para nossa prática médica. Esperamos que a leitura seja agradável e muito útil.

Um forte abraço a todos!

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

**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

Thaiana 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

A hidroxicloroquina nas doenças reumáticas. Além da medicação, valorização do reumatologista e da SBR!

Durante a pandemia da Covid-19 muito se falou sobre o uso dos antimaláricos, incluindo o seu efeito biológico e risco de eventos adversos em diferentes contextos clínicos, muitas vezes diferente das doenças reumáticas imunomediadas.

A hidroxicloroquina (HCQ) e a cloroquina (CQ), embora sejam conhecidas como antimaláricos, são fármacos amplamente utilizados no tratamento das doenças reumáticas, especialmente nas imunomediadas como lúpus eritematoso sistêmico (LES), lúpus cutâneo e artrite reumatoide (AR). Além disso, tanto a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) como o European League Against Rheumatism (EULAR) também recomendam, em circunstâncias específicas, o uso da HCQ para pacientes síndrome de Sjögren e síndrome anti-fosfolípide. Atualmente, a HCQ é preferida em relação à cloroquina uma vez que apresenta melhor perfil de segurança, especialmente quanto ao risco de retinopatia.

Por iniciativa da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e de médicos especialistas membros da SBR, foi publicado na *Advances in Rheumatology*, revista da SBR, artigo de revisão sobre o uso da hidroxicloroquina nas doenças reumáticas. Foram abordados e discutidos o mecanismo de ação desses agentes, assim como seus principais efeitos clínicos, biológicos e dados de segurança em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas.

Dentre os principais benefícios da medicação no LES, são descritas as principais evidências da medicação quanto à atividade de doença, redução de danos, diminuição do risco de eventos trombóticos, efeitos sobre o perfil lipídico e glicêmico, benefícios na gestação e lactação e efeito na sobrevida. Além disso, são descritos os principais dados e evidências acerca da segurança da droga nas doenças reumáticas, incluindo toxicidade ocular, cardíaca, neurológica e cutânea;

Não deixem de ler. Excelente tempo para revisar “velhos amigos” e fortalecer o uso da medicação com segurança.

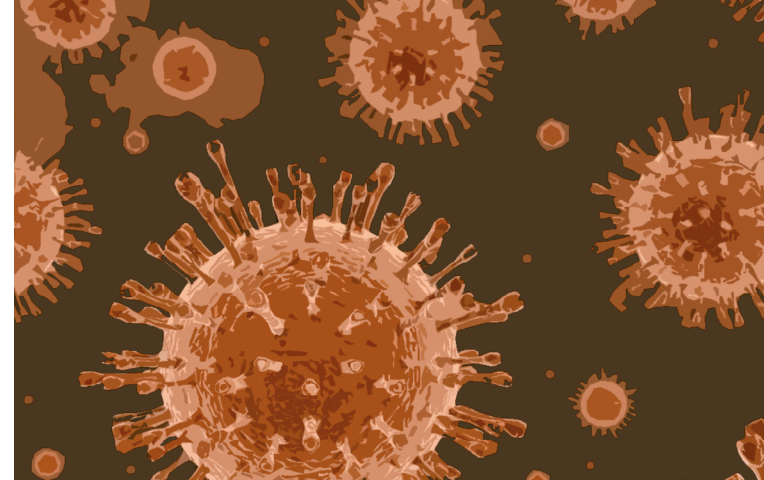
Reis Neto ET.

Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases.

Advances in Rheumatology (2020) 60:32<https://doi.org/10.1186/s42358-020-00134-8>.

Um alerta para o manejo das fraturas por fragilidade durante a pandemia de COVID-19

A pandemia COVID-19 tem amplas implicações para o cuidado de pacientes com fragilidade óssea. Um aumento dramático das fraturas e sua consequente mortalidade é esperado nos próximos meses. Em posicionamento de diversas



sociedades médicas há o entendimento de que precisamos intensificar os esforços atuais para melhorar o gerenciamento da saúde óssea e priorizar o cuidado e a prevenção das fraturas por fragilidade.

A maioria das autoridades em saúde em todo mundo recomendou priorizar visitas médicas urgentes e adiar o atendimento eletivo para minimizar a disseminação da COVID-19. Dessa forma, os serviços de assistência e ambulatórios de osteoporose foram fechados ou atendiam poucos pacientes urgentes, enquanto muitos hospitais reduziram os serviços ortopédicos para abrir espaço para pacientes com COVID-19. Nesse cenário de restrições, os pacientes com fraturas de quadril, se internados, recebem alta rapidamente após a cirurgia, muitas vezes sem prescrição de medicamentos anti-fratura, sem reabilitação pós-cirúrgica adequada ou outras recomendações para acompanhamento. Com essa premissa, recente publicação traz uma reflexão e recomendações para otimizar o manejo de desfechos musculoesqueléticos na osteoporose durante a pandemia de COVID-19.

A maioria dos pacientes hospitalizados com COVID-19 são pessoas com mais de 60 anos com pelo menos uma comorbidade. A fragilidade deteriora ainda mais o estado de saúde desses pacientes e uma recuperação completa e independência nas atividades da vida diária após a alta pode levar várias semanas ou pode mesmo nem ser alcançada. Em pessoas com 65 anos ou mais, a imobilização também leva à perda rápida de massa e força muscular que, juntamente com a coexistência de outras comorbidades relacionadas à COVID-19, como inflamação crônica e fragilidade, contribuirão para aumentar a probabilidade de quedas, eventos comuns que causam fraturas em idosos.

Considerando o manejo clínico da osteoporose frequentemente negligenciado em circunstâncias normais e as barreiras impostas pela pandemia de COVID-19, os autores enfatizam a necessidade de garantir a adesão ao tratamento e a identificação precoce de pacientes com alto risco de fraturas que requerem intervenção farmacológica. Na opinião dos autores, o tratamento com vitamina D também deve ser recomendado, uma vez que esta estratégia pode ter efeitos benéficos não apenas no esqueleto, mas também na função muscular, na marcha e no sistema imunológico em todos os pacientes com COVID-19. Uma rede de comunicação entre pacientes e serviços de saúde deve ser estabelecida para o acompanhamento clínico adequado.

Para pacientes que apresentam fraturas por fragilidade, o

tratamento farmacológico deve ser iniciado imediatamente, em modelo multidisciplinar. O manejo adequado de idosos com fraturas por fragilidade inclui avaliação de doenças crônicas pré-existentes, manejo da dor e acesso rápido à reabilitação, etapas cruciais para a recuperação, sobrevivência e independência. Todas essas diretrizes podem ser facilmente aplicadas, pois os equipamentos de proteção individual adequados, distanciamento e protocolos de higiene podem ser implementados durante a hospitalização ou reabilitação. Além disso, as prescrições de medicamentos não requerem necessariamente uma visita presencial e devem ser reforçadas.

Com o desenrolar da pandemia e com a premissa de minimizar risco de contágio, modelos alternativos de atendimento são necessários com urgência, com equipes multidisciplinares, eventualmente organizadas por telemedicina. É sempre importante lembrar que o manejo da osteoporose melhora a qualidade de vida, reduz mortalidade e custos econômicos dispensados às fraturas por fragilidade.

Napoli, N., Elderkin, A.L., Kiel, D.P. *et al.*

Managing fragility fractures during the COVID-19 pandemic.

Nat Rev Endocrinol 16, 467–468 (2020).

Upadacitinibe no manejo farmacológico do paciente com artrite reumatoide virgem de tratamento

O desenvolvimento clínico dos inibidores de Janus quina-se (JAK's) tornaram essas pequenas moléculas ferramentas úteis e muito bem-vindas ao manejo da artrite reumatoide (AR). Em ensaio clínico recentemente publicado, o estudo de fase III SELECT-EARLY, a monoterapia com o inibidor seletivo de JAK1 upadacitinibe foi superior ao metotrexato (MTX) em eficácia clínica e redução de dano radiográfico, além de desfechos reportados pelo paciente em pacientes com AR virgens de tratamento. Os resultados do estudo corroboram outros ensaios pivotais de fase III que demonstraram o potencial terapêutico do upadacitinibe na AR.

O estudo SELECT-EARLY é um ensaio multinacional que envolveu 947 pacientes com AR ativa moderada a grave sem uso prévio de MTX (virgens de tratamento ou que receberam não mais que três doses semanais de MTX). A maioria dos pacientes incluídos era pacientes com AR inicial (duração mediana da doença de 0,5 anos) e com fatores de risco para progressão estrutural (ambos fator reumatoide e anticorpos anti-peptídeo citrulinado positivos e ou pelo menos uma erosão óssea). Os pacientes foram randomizados para receber upadacitinibe uma vez ao dia (15 mg ou 30 mg) ou MTX semanal (7,5-20 mg por semana) durante seguimento de 24 semanas.

Neste cenário, o upadacitinibe alcançou todos os desfechos primários, confirmando superioridade ao MTX. Na semana 12, 52% dos pacientes que receberam 15 mg de upadacitinibe e 56% dos que receberam a dose de 30 mg



alcançaram a resposta ACR50, em comparação com 28% daqueles tratados com MTX. A proporção de pacientes com DAS28-PCR inferior a 2,6 (remissão) na semana 24 também foi maior nos grupos de upadacitinibe 15 mg e 30 mg (48% e 50%, respectivamente) do que no grupo do MTX (19%). Tanto para a resposta ACR50 quanto para o DAS28-PCR, as diferenças entre cada um dos grupos do upadacitinibe e o grupo do MTX foram precoces e já detectáveis na semana 2, persistindo até a semana 24.

Ao longo de 24 semanas, 88-89% dos pacientes nos grupos de upadacitinibe 15 e 30 mg/dia mantiveram o escore total de Sharp modificado, indicando que o tratamento bloqueia a progressão do dano estrutural. Da mesma forma, o upadacitinibe produziu melhores resultados em desfechos reportados pelo paciente (rigidez matinal, fadiga, incapacidade funcional e qualidade de vida) quando comparado ao MTX. A análise do perfil de segurança foi similar àquilo reportado nos estudos prévios com upadacitinibe. Conforme esperado, a taxa

de eventos adversos foi ligeiramente maior no grupo tratado com upadacitinibe 30 mg do que nos demais braços do estudo.

Esses resultados ajudam a consolidar a utilidade dos iJAK's nos diversos cenários da AR. No atual momento, a recomendação de tratamento farmacológico permanece inalterada e tanto os imunobiológicos quanto os iJAK's permanecem reservados para pacientes com AR e resposta inadequada ou incompleta ao MTX ou outros medicamentos modificadores do curso de doença sintéticos convencionais e suas combinações.

van Vollenhoven, R. *et al.*

Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis (SELECT-EARLY): a randomized, double-blind, active-comparator, multi-center, multi-country trial.

Arthritis Rheumatol.

Sobre a necessidade de manter metotrexato combinado ao anti-TNF em pacientes com AR do idoso: há elementos em favor da monoterapia?

O metotrexato (MTX) é reconhecido como medicamento âncora no tratamento da artrite reumatoide (AR). Com ampla eficácia demonstrada nos últimos 40 anos, continua sendo o medicamento modificador do curso de doença (MMCD) mais comumente usado. Várias ações contribuem para os efeitos antiinflamatórios e imunossupressores do MTX, muito embora ainda existam lacunas no entendimento do seu mecanismo de ação. Em pacientes com resposta inadequada ao MTX e outros MMCD's sintéticos convencionais, a maioria das recomendações de tratamento na AR advoga a introdução de MMCD biológicos (MMCDb's), agentes que expandiram con-

sideravelmente as possibilidades terapêuticas na AR. Mesmo em pacientes com resposta inadequada ao MTX que iniciam MMCDb's, o MTX é geralmente continuado uma vez que a evidência demonstra que a terapia com MMCDb combinado com MTX tem melhor eficácia sem incremento da toxicidade em comparação com o uso do MMCDb em monoterapia. Esse conceito embasa as recomendações de tratamento farmacológico na AR, mas foi recentemente questionado em pacientes com AR do idoso.

O efeito sinérgico do MTX quando combinado aos biológicos é parcialmente atribuído à redução na formação de anticorpos que têm como alvo os MMCDb's, prevenindo ou retardando a perda de resposta a essas moléculas. A imunogenicidade difere significativamente entre os biológicos e pode ser reduzida em indivíduos mais velhos, devido aos efeitos da imunossenescência.

Habitualmente os medicamentos são descontinuados por perda de eficácia (primária ou secundária) ou por eventos adversos. A taxa de continuação ou retenção do tratamento às vezes é usada como um indicador da relação risco-benefício em longo prazo com os diversos medicamentos. Bechman e colaboradores investigaram a taxa de continuação de medicamentos em pacientes com AR nos dados do Registro de Biológicos da Sociedade Britânica de Reumatologia, estudo observacional prospectivo com cerca de 15700 pacientes com AR virgens de tratamento. Como esperado, a análise da população geral mostrou que a monoterapia com inibidor de TNF foi associada a maior taxa de descontinuação quando comparada com o uso do anti-TNF combinado ao MTX (razão de risco 1,12, IC de 95% 1,06-1,18; p <0,001). Para investigar se essa associação poderia estar modificada em pacientes mais velhos com potencial redução da reposta imunogênica aos biológicos, os autores avaliaram separadamente os 5% dos pacientes da coorte com idade maior ou igual a 75 anos. A taxa de descontinuação nos pacientes mais velhos foi maior que nos mais jovens (a taxa de descontinuação por 100 pacientes-ano foi de 25,5 (IC de 95% 23,2-27,9) e 18,1 (IC de 95% 17,7-18,5), respectivamente). Ao contrário dos pacientes mais jovens, nos pacientes mais velhos o uso do MTX combinado aos biológicos não aumentou a taxa de continuação desses agentes. A análise detalhada da causa da descontinuação do medicamento revelou que, em indivíduos mais velhos, a taxa de descontinuação do tratamento causada por falta de eficácia do medicamento foi menor em pacientes em monoterapia com biológicos quando comparado com pacientes em terapia combinada (razão de risco 0,66, IC 95% 0,43-0,99; p = 0,04), mas este benefício da monoterapia com inibidor de TNF foi compensado por uma muito maior taxa de descontinuação do tratamento causada por eventos adversos (razão de risco 1,41, IC 95% 1,02-1,96; p = 0,04). De acordo com os autores, a maior taxa de continuação com a monoterapia é um argumento em favor da noção de que a imunogenicidade diminui com a idade, devido à imunossenescência, o que poderia evitar a necessidade de continuar o tratamento com MTX.

Apesar das limitações inerentes ao desenho do estudo e

aos diversos confundidores, o trabalho acende o interesse no uso de inibidores do TNF como monoterapia na AR do idoso, particularmente em pacientes com polifarmácia e toxicidade por MTX. O estudo aponta ainda para a necessidade de desenvolver regimes de tratamento específicos adaptados à população idosa com AR.

Katie Bechman, Anuoluwapo Oke, Mark Yates, *et al.*

Is background methotrexate advantageous in extending TNF inhibitor drug survival in elderly patients with rheumatoid arthritis?

An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register, *Rheumatology*, Volume 59, Issue 9, September 2020, Pages 2563–2571.

Prevendo a resposta terapêutica na artrite reumatoide: dosar a IL-6 poderia ser a resposta?

Um dos grandes desafios no tratamento da artrite reumatoide (AR) consiste em determinar biomarcadores que possam orientar qual linha de tratamento seguir, especialmente após falha ao metotrexato (MTX) ou combinação de Medicamentos Modificadores do Curso de Doença sintéticos convencionais (MMCDsc). Qual mecanismo de ação seria melhor para cada paciente: Anti-TNFs? Abatacepte? MMCD sintéticos alvo-específicos (MMCDsae)?

A interleucina 6 (IL-6) está frequentemente elevada na AR, mas sua mensuração sérica não é prática comum pelos reumatologistas. Em análise *post hoc* de dois ensaios clínicos randomizados e controlados com um inibidor de IL-6 com o objetivo de verificar se seus níveis séricos poderiam ser usados para prever a resposta a anti-IL6, foi demonstrado que a IL-6 pode também ser um marcador de progressão e gravidade da AR.

Nesta análise, Boyapati e colaboradores utilizaram dados dos estudos MONARCH e MOBILITY. O primeiro comparou o uso de sarilumabe (um anticorpo monoclonal anti-IL-6) com adalimumabe (um anti-TNF) e o segundo, sarilumabe *versus* placebo em pacientes com AR ativa com falha ou intolerância ao MTX.

Nos dois estudos, a IL-6 foi mensurada no começo do estudo, antes do início da medicação. Na análise *post hoc* os valores de IL-6 foram divididos em tercís (níveis altos, médios ou baixos). No estudo MONARCH, pacientes com IL-6 basal alta (≥ 3 vezes o limite superior do normal; n = 100) apresentaram maior atividade da doença no início do estudo do que aqueles com baixa IL-6 (n = 100). A magnitude da diferença da resposta clínica entre sarilumabe *versus* adalimumabe foi maior naqueles com IL-6 alta em comparação com aqueles com baixos níveis.

No estudo MOBILITY, pacientes com altos níveis basais de IL-6 (n = 398), comparados com pacientes com IL-6 baixa (n = 397) apresentaram maior atividade da doença e maior dano articular no início do estudo, eram mais propensos a ter

progressão articular e também apresentaram melhora clínica mais robusta ao longo de 52 semanas de tratamento com sarilumabe. É interessante também notar que os níveis de IL-6 também afetaram a resposta do grupo placebo+MTX. No grupo com níveis altos de IL-6, a resposta a MTX isolado também foi menor. Os desfechos analisados incluíram respostas ACR20, ACR50, ACR70, CDAI, remissão pelo DAS28 e CDAI e melhora do HAQ. Os níveis de proteína C reativa (PCR) também foram preditores de desfechos, mas os autores não deixam claro se também apontariam para uma melhor resposta ao sarilumabe.

Alguns aspectos devem ser considerados com cautela, como o fato de ser uma análise *post hoc* patrocinada pelo fabricante. Por outro lado, a dosagem da IL-6 está se tornando mais barata, e sendo mais utilizada na clínica, como nas vasculites de grandes vasos. Uma dosagem única e elevada da IL-6 no começo do tratamento poderia auxiliar, segundo esta análise, tanto a estratificar o risco de progressão da doença como inferir que o paciente possa responder melhor a fármacos que bloqueiem esta citocina. Cabe verificar em estudos prospectivos qual seria o nível de corte adequado dos níveis de IL-6 e se a PCR poderia ser uma opção mais custo-efetiva.

Boyapati, A *et al.*

Association of High Serum Interleukin-6 Levels with Severe Progression of Rheumatoid Arthritis and Increased Treatment Response Differentiating Sarilumab From Adalimumab or ethotrexate in a Post Hoc Analysis.

Arthritis & Rheumatology Vol. 72, No. 9, September 2020, pp 1456–1466.

Ressonância magnética cardíaca na esclerose sistêmica – um exame buscando os holofotes.

Um método diagnóstico que o reumatologista deve buscar conhecer melhor é a ressonância magnética (RM) cardíaca. Já bastante disseminado na cardiologia, especialmente em centros de excelência, a RM cardíaca é bastante utilizada na avaliação das doenças coronarianas, onde fornece informações complementares sobre a função do ventrículo esquerdo, perfusão regional, angiogênese, viabilidade miocárdica e até a orientação espacial dos miócitos. Recentemente, novas técnicas do exame foram utilizadas com sucesso para caracterizar fibrose miocárdica difusa associada a miocardite, amiloidose, sarcoidose, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia hipertrófica aórtica, cardiopatia congênita, cardiomiopatia restritiva, displasia arritmogênica de ventrículo direito e hipertensão.

Nas doenças reumáticas, a RM cardíaca tem sido utilizada na avaliação da doença miocárdica subclínica, complementando a ecocardiografia, especialmente na esclerose sistêmica (ES). Um interessante estudo foi publicado em uma pe-



quena coorte prospectiva com os achados na RM cardíaca em pacientes com ES e suas correlações clínicas.

A técnica utilizada foi a sequência de imagem ponderada por difusão (DWI do inglês, *diffusion-weighted imaging*) com movimento incoerente intravoxel (IVIM do inglês, *intravoxel incoherent motion*) e mapeamento de sequência de tempo de relaxamento longitudinal (T1) para avaliação do comprometimento miocárdico microvascular e intersticial na ES. Quarenta pacientes consecutivos com ES e 20 controles saudáveis foram avaliados, com imagens analisadas de forma independente por 2 avaliadores. As características dos pacientes foram comparadas de acordo com quartis de T1 (quanto maior o valor, maior o grau de fibrose miocárdica microscópica) e de fração de perfusão (coeficiente f) que, como o nome diz, avalia a perfusão miocárdica.

Como esperado, os valores de T1 foram maiores em pacientes com ES do que em controles saudáveis, e foram maiores na forma difusa da ES (dcSSc) ($p = 0,02$). Valores mais altos de T1 também foram associados ao padrão imunológico observado em pacientes com a forma difusa (anti-Scl-70/anti-RNA polimerase III/anti-fibrilarina) ($p = 0,0001$), um maior escore de Rodnan modificado ($p = 0,003$), e uma maior frequência de doença pulmonar intersticial ($p = 0,03$). Além disso, valores mais altos de T1 foram correlacionados com reduzida capacidade vital forçada ($r = -0,34$, $p = 0,048$), e tendência a menor capacidade pulmonar total ($r = -0,30$, $p = 0,07$).

Valores baixos do coeficiente f, indicando perfusão tecidual diminuída, foram associados ao uso menos frequente de vasodilatadores ($p = 0,02$ para inibidores de ECA e $p = 0,06$ para bloqueadores do canal de cálcio) e uso mais frequente de glicocorticoides ($p = 0,02$). Os coeficientes f estavam inversamente correlacionados com os valores T1 ($r = -0,31$, $p = 0,02$). Além disso, valores mais altos de T1 foram associados com maior incidência de eventos cardíacos (hospitalização por arritmias, hospitalização por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio/angina instável e/ou morte por causas cardíacas ($p = 0,03$).

Talvez o achado mais interessante deste estudo não tenha sido a maior evidência de fibrose em pacientes com ES e sua associação com eventos cardíacos, o que já era esperado, mas sua relação com a forma difusa, com a fibrose cutânea e com o envolvimento pulmonar. Também muito interessante é o fato de que o menor uso de inibidores da ECA e de bloqueadores do canal de cálcio foi associado a menor perfusão miocárdica, o que sugere para que estes compostos possam apresentar ações que vão além das indicações clássicas, e seu uso talvez deva sempre ser considerado nestes pacientes.

Terrier B *et al.*

Cardiac Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging With T1 Mapping to Assess Myocardial Perfusion and Fibrosis in Systemic Sclerosis: Association With Cardiac Events From a Prospective Cohort Study.

Arthritis & Rheumatology Vol. 72, No. 9, September 2020, pp 1571–1580.

Alopurinol para prevenir doença renal crônica – não funcionou, mas sempre podemos aprender algo...

Estudos de base de dados com desenho retrospectivos sugerem que o uso de alopurinol e a consequente redução do ácido úrico em pacientes com doença renal crônica (DRC) poderiam reduzir a perda de função renal. Estes estudos têm sido utilizados inclusive para salientar, no manejo da gota, que as doses de alopurinol podem ser aumentadas de maneira segura até o alvo de ácido úrico ser atingido, inclusive em pacientes com DRC. Dois estudos “*back to back*” no *New England Journal of Medicine* analisaram em ensaio clínico randomizado a premissa do uso do alopurinol para melhorar ou prevenir a DRC.

No primeiro estudo, pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) com ácido úrico de pelo menos 4,5 mg/dL, uma taxa de filtração glomerular (TFG) estimada de 40,0 a 99,9 ml/minuto/1,73 m² e evidência de doença renal diabética foram randomizados para receber alopurinol ou placebo. O desfecho primário foi a TFG, medida com ioexol, após 3 anos, com um período de “*wash out*” de 2 meses. Os desfechos secundários incluíram a diminuição da TFG baseada em ioexol a cada ano e a taxa de excreção urinária de albumina após o “*wash out*”.

No segundo estudo, pacientes adultos com DRC estágio 3 ou 4, sem histórico de gota e com a relação albumina/creatinina urinária de 265 ou maior (albumina mensurada em mg e creatinina medida em g) ou com uma diminuição de TFG de pelo menos 3,0 ml/minuto/1,73 m² de superfície corporal no ano anterior foram randomizados para receber alopurinol (100 a 300 mg por dia) ou placebo. O desfecho primário foi a mudança da TFG na semana 104, calculado com a equação do CKD-EPI.

No estudo com DM1, um total de 267 pacientes foram alocados para receber alopurinol e 263 para receber placebo. A duração média do diabetes era de 34,6 anos, o nível médio de hemoglobina glicada de 8,2%. Durante o período de intervenção, o nível de urato sérico diminuiu de 6,1 para 3,9 mg/dL com alopurinol e permaneceu em 6,1 mg/dL com placebo. Não houve diferença no desfecho primário nos dois grupos, com os dois grupos perdendo cerca de 3,3 ml/min/ano de TFG.

O estudo com pacientes com DRC foi interrompido após 185 pacientes receberem alopurinol e 184, placebo. A mudança na TFG não diferiu significativamente entre o grupo alopurinol e o grupo placebo (-3,33 ml/min de queda média ao ano). O ácido úrico médio caiu de 8,2 mg/dL para 5,1 mg/dL no grupo alopurinol.

Nos dois estudos, a taxa de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos, não tendo sido relatados casos de hipersensibilidade ao alopurinol.

Embora os desfechos primários dos dois estudos tenham sido negativos, para quem estuda o manejo da gota em pacientes com DRC houve um certo alívio em saber que foi



seguro usar alopurinol em pacientes com DRC e com DM1 com risco de lesão renal. Nesses cenários houve redução consistente do ácido úrico nos dois grupos, com uma dose média de alopurinol de 300mg, sem risco de hipersensibilidade ao alopurinol, desde que obedecida a regra de progressão lenta de dose.

Doria A, *et al.*; PERL Study Group.

Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes.

N Engl J Med. 2020 Jun 25;382(26):2493-2503.

Badve SV, *et al.*; CKD-FIX Study Investigators.

Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease.

N Engl J Med. 2020 Jun 25;382(26):2504-2513.

Presente e futuro do manejo de pacientes com arterite de células gigantes e polimialgia reumática

A arterite de células gigantes (ACG) é a vasculite de grandes vasos mais frequente nos países ocidentais. Sabemos da nossa prática diária que o envolvimento isolado de vasos cranianos ou extra cranianos é incomum, sendo mais frequente que o paciente manifeste o acometimento de mais de um leito arterial. Adicionalmente à ACG ou como apresentação isolada, a polimialgia reumática (PMR) também é uma causa de doença inflamatória entre os pacientes idosos. Garantir a remissão e seguir adequadamente esses pacientes é fundamental para se evitar uma das principais consequências da ACG em longo prazo, o aneurisma arterial. Esta complicação pode ocorrer após anos de doença a despeito do controle adequado da atividade inflamatória, haja vista que outros mecanismos, como a ruptura prévia da lâmina elástica, podem contribuir para a sua formação. Nos últimos anos, o tocilizumabe foi incorporado ao limitado arsenal terapêutico para o manejo de pacientes com ACG. Esse agente ainda está em avaliação para a PMR isolada, cenário clínico onde o tratamento é constituído quase que exclusivamente pelos glicocorticoides. Há ainda inúmeros questionamentos sobre qual a maneira ideal de monitorar esses pacientes em longo prazo. Até mesmo, não dispomos de um critério de remissão universalmente aceito. O propósito dessa revisão foi, portanto, discutir as evidências sobre esse assunto.

Do ponto de vista de prática clínica, seguimos sem um critério definido para remissão e recidiva. Para a ACG continuamos considerando a persistência ou reaparecimento de manifestações como febre, alterações visuais, claudicação de membros e mandíbula, além de cefaleia e dos próprios sintomas de PMR, como dor e rigidez em ombros e quadris. E sabemos que os pacientes podem seguir queixando-se de fadiga e mialgia a despeito de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína-C reativa (PCR) normais. Se isso já era desafiador, o uso do tocilizumabe no tratamento desses pacientes, ao normalizar esses índices, torna ainda mais difícil o monitoramento da atividade de doença por meio desses exames. Dentre alguns outros biomarcadores em avaliação, podemos citar o nível plasmático de fibrinogênio, a osteopontina e a calprotectina plasmática, essas independentes do eixo da IL-6, além da pentraxina 3.

Com relação aos métodos de imagem, persistimos com as seguintes ponderações: o papel da ultrassonografia na ACG, com a avaliação do sinal do halo e espessamento da parede arterial, em muito tem contribuído para o diagnóstico não invasivo. Contudo, é limitada a correlação entre os sinais crônicos de vasculite e a atividade de doença. Da mesma forma, ainda não sabemos o significado clínico de lesões inflamatórias persistentes em exames como o PET e a angiorressonância em pacientes que estejam clinicamente assintomáticos.

Para a detecção das complicações vasculares na ACG, uma abordagem pragmática poderia ser a realização de métodos de imagem como US, angiotomografia ou ressonância a cada 2 a 3 anos, ainda que essa recomendação não seja respaldada por boas evidências.

Apesar de tantas incertezas, são muito boas as perspectivas de tratamento para os pacientes com esse grupo de doenças. Estão em andamento estudos com um outro inibidor da ação da IL-6 (sarilumabe), tanto para a PMR quanto a ACG, além de upadacitinibe, baricitinibe e até secuquinumabe. O futuro para o manejo dessas doenças parece promissor. E esperamos que traga de fato a modificação dos desfechos desfavoráveis e ganho de qualidade de vida para os pacientes.

Camellino, D., Matteson, E.L., Buttgereit, F. *et al.*

Monitoring and long-term management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica.

Nat Rev Rheumatol 16, 481–495 (2020).

Anti-IL17 no tratamento de pacientes com doença de Behçet em atividade de mucosa e articular: uma nova opção terapêutica

As manifestações de mucosa e articulares da doença de Behçet apresentam inúmeros aspectos clínicos e fisiopatológicos semelhantes aos das espondiloartrites. Por causa disso, Filipo Fagni e colaboradores estudaram a resposta ao tratamento com secuquinumabe em pacientes com doença



de Behçet do fenótipo cutâneo-articular refratários ou intolerantes ao tratamento com colchicina, ao menos um imunossupressor sintético e um anti-TNF.

Para serem incluídos no estudo, era necessário que tivessem apresentado no mínimo uma úlcera oral ao longo dos 28 dias que antecederam o início do secuquimumabe, assim como um Disease Activity Score (DAS) -28 >2,6. Para aqueles pacientes com um número de ao menos 5 articulações acometidas, a dose de secuquimumabe de 300 mg/mês foi administrado, tendo sido 150 mg/mês para os demais. Foi considerada resposta completa ao tratamento quando não havia nenhuma úlcera nos 28 dias que antecederam a avaliação, bem como um DAS ≤2,6, sendo parcial quando houve redução de 50% no número de úlceras e 2.6<DAS28≤3.2.

Foram avaliados 15 pacientes, sendo 13 mulheres. Todos os pacientes apresentavam úlcera oral em atividade, bem como artrite periférica. Manifestações axiais estavam presentes em 9 pacientes, sintomas intestinais em 9, úlceras genitais em 5 e 1 paciente apresentava manifestação neurológica e outro, ocular.

Após 3 meses de tratamento, 10 (66,7%) pacientes haviam atingido resposta parcial ou completa do ponto de vista cutâneo-articular, tendo essa proporção se elevado para 86,7% após 6 meses. Todos os pacientes que iniciaram com a dose de 300 mg mensal atingiram remissão completa em até 6 meses. Adicionalmente, houve melhora dos parâmetros de atividade axial e não houve piora das manifestações intestinais nesses pacientes.

Ainda que esse estudo seja pequeno e retrospectivo, nos oferece uma prova do conceito de que a doença de Behçet compartilha características com as espondiloartrites e que mecanismos de tratamento que atuem bloqueando o eixo IL-23/IL17 possam ser uma opção de tratamento para esses pacientes.

Fagni F, Bettiol A, Talarico R, *et al.*

Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behçet's phenotype: a multicentre study.

Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:1098-1104.

Belimumabe associado à terapia padrão de indução em pacientes com nefrite lúpica, o que esperar?

O belimumabe, anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga ao BLyS solúvel, atualmente é indicado para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com atividade moderada que tenham sido refratários à terapia padrão com imunossupressores (azatioprina, micofenolato ou metotrexato, por exemplo). Nos estudos pivotais Bliss-52 e Bliss-76 haviam sido excluídos pacientes com nefrite lúpica ativa grave, incluindo aqueles com proteinúria >6 g/24h ou equivalente em spot de urina, creatinina >2,5 mg/dL, necessidade de hemodiálise nos 90 dias anteriores ao início do estudo, dose

de prednisona >100 mg/dia ou IgIV nos 90 dias anteriores ao início do estudo, uso de outras terapias biológicas e ciclofosfamida endovenosa nos 6 meses anteriores à inclusão.

Por outro lado, a nefrite lúpica ocorre em até 60% dos pacientes com LES e tem impacto importante na morbimortalidade. Como terapia de indução nas classes III ou IV, são indicados o micofenolato, a ciclofosfamida (Eurolúpus ou NIH) ou mesmo a terapia combinada com micofenolato e tacrolimus, especialmente naqueles pacientes com proteinúria nefrótica.

Estudo recentemente publicado no New England Journal of Medicine, o *Belimumab International Study in Lupus Nephritis*, traz novos dados acerca do belimumabe em outro perfil de pacientes com LES. Trata-se de estudo fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, que teve como objetivo principal avaliar a eficácia e segurança do belimumabe endovenoso (10mg/kg nos tempos 0, 15, 29 dias e posteriormente a cada 28 dias) em comparação ao placebo quando adicionado à terapia padrão (micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida no esquema Eurolúpus seguido de azatioprina como manutenção) em pacientes com nefrite lúpica classes III ou IV (associados ou não à classe V) e classe V. O desfecho primário incluiu a relação proteína/creatinina ≤0,7, taxa de filtração glomerular sem piora de 20% em relação a basal ou maior que 60 mL/min/1,73m² e sem necessidade de terapia de resgate após dois anos.

Foram randomizados 448 pacientes. A maioria dos pacientes apresentava classes III ou IV (58%) enquanto 26% tinham classe III ou IV associado à classe V e 16% classe V. A randomização foi estratificada conforme a terapia de indução (59 pacientes com ciclofosfamida e 164 com micofenolato em cada grupo) e a raça. Houve maior chance de atingir o desfecho primário no grupo belimumabe (43% vs. 32%; OR 1,6 IC95% 1-2,3; p = 0,003) e de resposta renal completa (30% vs. 20%; OR 1,7 IC95% 1,1-2,7; p = 0,02). Além disso, o risco de evento renal ou de óbito foi menor entre os pacientes que receberam belimumabe (RR 0,51 IC95% 0,34-0,77; p = 0,001). Quando analisados os subgrupos, não houve diferença entre aqueles que usaram micofenolato ou ciclofosfamida seguidos de azatioprina.

Este estudo sugere que pacientes com nefrite lúpica em atividade podem ter benefício da associação do belimumabe com a terapia padrão. Entretanto, mais uma vez deve-se ressaltar que foram excluídos pacientes com nefrite mais grave. Não foram incluídos pacientes que realizaram diálise no último ano, aqueles com clearance de creatinina abaixo de 30 mL/min/1,73m², falência prévia na indução com micofenolato ou ciclofosfamida, terapia de indução com ciclofosfamida nos três meses anteriores ao estudo ou rituximabe. Além disso, ainda não há dados de acompanhamento e estudos em longo prazo para estes pacientes e dados consistentes acerca de diferenças de resposta entre as raças, uma vez que o número de pacientes afro-americanos no estudo foi pequeno.

Furie *et al.*

TwoYear, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis.

NEJM 2020; 383: 1117-28.