



RADAR

Nº 18 • ANO 5
dezembro 2020

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA



Sociedade Brasileira de
Reumatologia

EDITORIAL

2020/21

Como nos despedir de um ano que teima em não acabar?

Mentalmente exauridos e fisicamente desgastados, nos aproximamos do final de um ano pra lá de desafiador. Entre tantas perdas pessoais e para nossa comunidade e diante de incertezas que parecem se multiplicar a cada dia, o ano também serviu para lições e aprendizados muito enriquecedores. Aprendemos que a ciência é soberana e, independentemente do tamanho do desafio, sempre JUNTOS e em PARCERIA somos capazes de muito mais do que imaginamos. A reumatologia deu as caras e esteve na dianteira do enfrentamento da crise, avaliando e contribuindo com eventuais reposicionamentos de fármacos, bem como com a expertise da imunologia clínica aplicada e do cuidado de pacientes com doenças autoimunes em necessidade de imunossupressão.

Neste ambiente de grandes desafios e altas esperanças, o RADAR SBR quer trazer a atenção dos colegas os destaques da literatura nos últimos meses, particularmente com um enfoque especial em estudos com potencial implicação para a prática clínica ou naqueles que possam simplesmente manter o senso crítico e investigador próprio do reumatologista.

Vamos nos despedir desse cansativo e desafiador 2020 com o espírito da luta dedicada, força e perseverança, ao tempo em que aguardamos esperançosos por um ano realmente novo que nos permita abraçar aos colegas e familiares e expressar todo nosso carinho e gratidão por aqueles que sempre se dispõem ao nosso lado nas inúmeras batalhas que a vida nos traz.

Mantenham-se seguros e um grande abraço a todos!

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 2020-2022

Presidente

Ricardo Machado Xavier

Tesoureiro

José Eduardo Martinez

Diretor-científico

Odirlei Monticielo

Secretário

Eduardo Paiva

1.ª Secretária

Maria Lúcia Lopes

2.ª Secretária

Adriana Kakehasi

1.ª Tesoureira

Rina Neubarth Giorgi

Ouidora e Coordenadora da Comissão de Mídias

Lícia da Mota

Conselho Consultivo**Presidente**

Fernando Neubarth

Vice-presidente

Nílzio Antônio da Silva

Presidente eleito

Marco Antonio Rocha Loures

RADAR SBR**Coordenação editorial**

Charles Helden de Moura Castro

Edgard Torres dos Reis Neto

Eduardo dos Santos Paiva

Thauana Luiza de Oliveira

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**Representantes na PANLAR**

Adil Muhib Samara

Antonio Carlos Ximenes

Maria Amazile Toscano

Lícia da Mota

**Representantes no Ministério da Saúde**

Ana Patrícia de Paula

Mario Soares Ferreira

Georges Basile Christopoulos

Gustavo França

**Representantes na AMB**

Eduardo de Souza Meirelles

Rina Neubarth Giorgi

Cesar Emile Baaklin

Luis Piva Junior

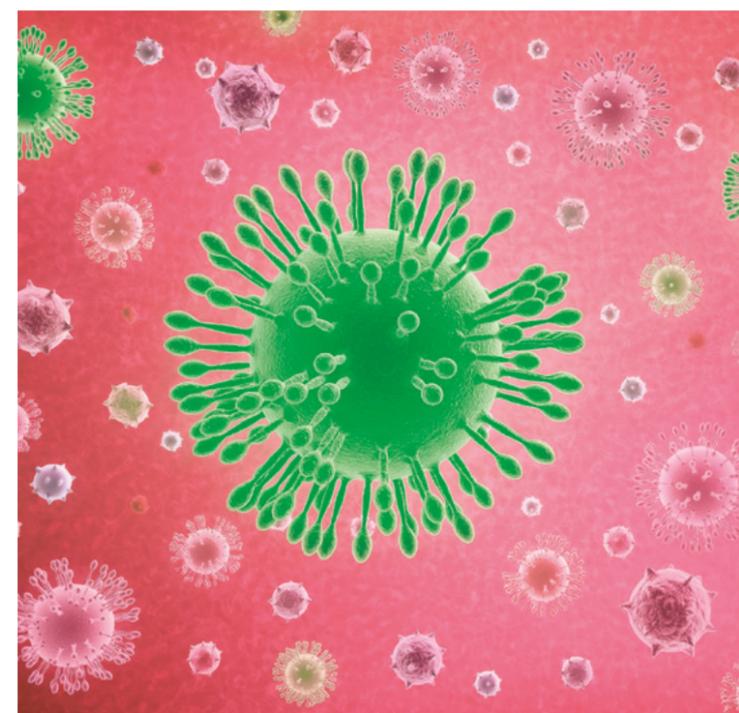
**Predizendo a evolução para AR em pacientes de risco: há alguma contribuição do anti-CCP de terceira geração?**

Os reumatologistas já conhecem a relevância dos anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) para o diagnóstico da artrite reumatoide (AR), bem como para auxiliar na avaliação do risco de progressão radiográfica e dano estrutural. O aparecimento desses anticorpos pode anteceder em anos os sintomas articulares. O teste mais disponível para a pesquisa dos anti-CCP é o ensaio de segunda geração (anti-CCP2), mas em alguns laboratórios americanos tem sido mais frequentemente realizado o teste de terceira geração (anti-CCP3). Não há ganho significativo de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de artrite reumatoide inicial ou já estabelecida. Contudo, o estudo realizado por Di Matteo e colaboradores investigou se a realização do anti-CCP3 ofereceria algum ganho adicional para prever a chance de pacientes em risco, aqueles com sintomas articulares/tendíneos, ainda sem sinovite e com anti-CCP2+, progredirem para AR. Para isso foram testadas amostras de soro de 347 pacientes de risco para AR, todos anti-CCP2+. Os títulos do anti-CCP2 foram considerados baixos quando ≤ 3 vezes o valor de corte (2,99 UI/ml) e elevados quando ≥ 3 vezes esse valor. Já o anti-CCP3 foi categorizado em negativo ($< 20U$), fraco (20-40U), moderado (40-60U) e forte ($> 60U$). Foram incluídos 291 pacientes para avaliação de progressão para AR. Foi considerado que houve progressão para AR quando o paciente passou a apresentar ao menos uma articulação com sinovite. Dentre as 347 amostras de soro avaliadas, todas anti-CCP2+, a maioria dos casos foi anti-CCP3 negativa (39,7%) ou fortemente positiva (54,4%). Dos 291 pacientes seguidos clinicamente, 88 (30,2%) evoluíram para AR em tempo médio de $31,6 \pm 28,8$ meses. Dentre os pacientes com anti-CCP2 em baixo título ($n=80$), 7,5% ($n=6$) progrediram para AR, sendo que entre esses progressores, o anti-CCP3 foi negativo em apenas 2 casos. Já entre os 211 pacientes com anti-CCP2 em elevado título, 38,9% ($n=82$) progrediram para AR. Se considerado o anti-CCP3 nesse grupo, 48,4% dos progressores o teriam fortemente positivo. Após 3 anos de seguimento, cerca de 40% dos pacientes com anti-CCP3+ progrediram para AR, sendo apenas 6,3% no grupo anti-CCP3 Negativo ($p < 0,001$). Esses dados evidenciam que o teste de terceira geração para a pesquisa de anti-CCP pode melhorar a nossa capacidade de prever a progressão para AR, ao menos em pacientes que sejam positivos no teste de segunda geração. Identificar os pacientes de maior risco é de extrema importância, haja vista que o incentivo a mudanças comportamentais, como cessação do tabagismo, e eventualmente estratégias farmacológicas, ainda sendo avaliadas em estudos com pacientes na fase pré-clínica da doença, podem contribuir para evitarmos a progressão. Ainda são necessários estudos que avaliem o desempenho do anti-CCP3 em pacientes com fatores de

risco para progressão para AR também em outros cenários clínicos e laboratoriais antes que possamos considerá-lo um biomarcador de aplicação rotineira.

Di Matteo A, Mankia K, Duquenne L, *et al.***Third-Generation Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies Improve Prediction of Clinical Arthritis in Individuals at Risk of Rheumatoid Arthritis.***Arthritis Rheumatol.* 2020 Nov;72(11):1820-1828.**COVID-19 em pacientes com doenças reumatológicas autoimunes: dados da coorte francesa**

Ao longo da pandemia por SARS-Cov2, nosso conhecimento sobre a evolução da infecção em pacientes com doenças reumatológicas autoimunes (DRAI) está sendo progressivamente consolidado. Em breve teremos a publicação dos dados brasileiros, mas podemos obter algumas mensagens após a leitura do trabalho realizado pelo grupo francês. A coorte RMD é multicêntrica e formada por pacientes com DRAI e que apresentaram quadro clínico muito sugestivo de COVID-19, com ou sem confirmação por PCR. Para a avaliação de taxa de mortalidade, foram avaliados pacientes com DRAI e controles internados em um único hospital. Foram obtidos e avaliados os dados de 694 pacientes com DRAI em contexto de COVID-19. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado em 59% dos pacientes ($n=408$) por meio de PCR e/ou sorologia. Cerca de 47% ($n=193$) foram classificados como leve, 34% ($n=138$) como moderados e 19% ($n=77$), graves. Comorbidades estavam presentes em 71% ($n=492$)



dos pacientes com DRAI, assim distribuídas: hipertensão ($n=182$), obesidade (IMC > 30 , $n=146$), doença respiratória crônica ($n=99$) e doença cardiovascular ($n=85$). As principais DRAI foram artrite reumatoide ou espondiloartrites, presentes em 66,9% da amostra ($n=464$). O principal fator de risco para formas graves de COVID-19 nessa população foi a idade acima de 55 anos. Assim como na população geral, obesidade, diabetes e hipertensão se correlacionaram com maior risco de gravidade. Dentre esses pacientes, a presença de doença intersticial pulmonar e doença renal crônica também foram fatores associados às formas graves. Dentre os casos de COVID-19 confirmados por PCR, o diagnóstico de vasculites se associou ao maior risco de formas graves quando comparado a artropatias inflamatórias. O uso de corticosteroides, micofenolato e rituximabe correlacionou-se com maior risco de evolução para a forma grave. Em contrapartida, o uso de metotrexato, agentes anti-TNF, anti-IL6 e hidroxicloroquina não foi fator de risco para evolução desfavorável. Nessa coorte faleceram 58 pacientes (8,3%), que corresponderam a 22,6% do grupo que necessitou ser hospitalizado. Quando esse grupo foi comparado a 175 controles com idade e comorbidades pareadas, a taxa de mortalidade do grupo de DRAI foi de 25,1% e a dos controles, 18,9%. O uso de corticosteroides, colchicina, micofenolato e rituximabe também se associou a maior risco de mortalidade, o que não aconteceu com o metotrexato, anti-TNF e anti-IL6. Esses dados reforçam, portanto, que as comorbidades e idade são os principais fatores de risco para formas graves da COVID-19 também para os nossos pacientes com DRAI. E isso só reforça a importância de continuarmos sempre trabalhando para a prevenção e o controle adequado dessas comorbidades em nossos pacientes.

FAI2R/SFR/SNFM/IOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors.

Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients.*Ann Rheum Dis.* 2020 Dec 2;annrheumdis-2020-218310.**Doença intersticial pulmonar em artrite reumatoide: dados de eficácia e segurança do abatacepte em pacientes de vida real**

O manejo da artrite reumatoide no contexto de doença intersticial pulmonar (DIP) ainda é um desafio, uma vez que alguns Medicamentos Modificadores do Curso de Doença (MMCDs) podem eventualmente contribuir para a piora do quadro pulmonar. Em estudo de vida real, dados de eficácia e segurança são apresentados para o uso do abatacepte em uma coorte de pacientes com AR de 53 centros da Espanha. O intervalo entre a realização da tomografia de tórax e o início do abatacepte (SC ou EV) foi de 1 a 4 semanas. Foram incluídos 263 pacientes com DIP e tratados com abatacepte.

O padrão tomográfico mais comum foi a pneumopatia intersticial usual (31,9%), corroborando dados de literatura. O abatacepte foi a primeira linha de tratamento da AR em 60 pacientes. Nos demais casos, diferentes MMCDs sintéticos e biológicos foram utilizados em 182 e 21 pacientes, respectivamente. O abatacepte foi prescrito como monoterapia em 42,2% (n=111) dos pacientes. Quando os dados de início do seguimento foram avaliados, a média de capacidade vital forçada (CVF) e de difusão de monóxido de carbono (DLCO) eram 86,2 e 65,7. Após um período médio de 12 meses de seguimento, os resultados foram animadores: 87,7% (n=143) dos pacientes com todos os dados disponíveis (n=163) mantiveram a CVF estável ou em melhora, o mesmo tendo ocorrido com a DLCO. Apenas 3 pacientes evoluíram com piora das provas de função pulmonar e tiveram que suspender o uso da medicação. A taxa final de retenção do abatacepte foi de 76,4%. Apesar de ser um estudo aberto, esses resultados apontam que o abatacepte pode ser uma medicação segura para uso em pacientes com AR e DIP. Em 2019, a Sociedade Britânica de Reumatologia publicou as suas recomendações para o manejo de biológicos em pacientes com AR e diferentes comorbidades. Segundo a recomendação, a DIP preexistente não é uma contraindicação específica à terapia biológica; no entanto, recomenda-se cautela em pacientes com reserva respiratória insuficiente. Ainda de acordo com a recomendação, o rituximabe ou o abatacepte podem ser considerados biológicos de primeira linha em pacientes com DIP.

Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, *et al.*

The British Society for Rheumatology biologics DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis-Executive summary.

Rheumatology (Oxford). 2019 Feb 1;58(2):220-226.

Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, *et al.*

Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients.

Rheumatology (Oxford). 2020 Dec 1;59(12):3906-3916.

Resposta a MMCDs na artrite reumatoide – cuidado com a sensibilização central!

O fato de que pacientes com doenças reumatológicas inflamatórias apresentam alterações nos índices de atividade de doença quando a inflamação coexiste com síndromes de sensibilização central, como a fibromialgia (FM), tem sido foco de várias publicações recentes. As alterações nos índices de atividade de doença nestes pacientes geralmente se devem ao aumento do número de articulações dolorosas e uma maior nota, pelo paciente, na sua avaliação global da doença. Este achado deve sempre ser levado em conta, para



que não haja ajustes ou acréscimos de medicações visando o controle da inflamação e sim, a necessidade de uma abordagem dos outros mecanismos de dor.

Um estudo recente do *Arthritis and Rheumatology* tentou uma abordagem um pouco diferente: qual seria a resposta de pacientes com artrite reumatoide (AR) a medicamentos modificadores do curso de doença (MMCDs) quando se soubesse antecipadamente o grau de sensibilização central?

O grupo de pesquisadores de seis centros norte-americanos estudou 181 pacientes com AR que iriam iniciar ou trocar o MMCD por atividade de doença. Dentre os vários testes para avaliar a sensibilização central, três foram utilizados neste estudo, antes do início da medicação: 1. O limiar de dor por compressão no músculo trapézio oferece uma avaliação de hiperalgesia; 2. A somação temporal – aumento da dor com estímulos repetitivos, que analisa a facilitação da dor na medula espinhal; e 3. A modulação dolorosa condicionada (um estímulo nociceptivo inibindo o outro) mede a modulação descendente da dor.

Os pacientes tinham AR pelos critérios ACR/EULAR de 2010 e doença em atividade. Foram excluídos pacientes em uso de medicações de ação central (como gabapentina, amitriptilina ou duloxetina), mais de 10 mg de prednisona ou uso crônico de opioides. Foram também excluídos pacientes com outra doença autoimune, fenômeno de Raynaud, doença macrovascular ou neuropatia periférica. Os pacientes foram submetidos a dolorimetria do trapézio para a verificação do limiar de dor por compressão (*pressure pain thresholds* - PPT), teste de somação temporal (*temporal summation* - TS) com estímulos dolorosos repetidos no antebraço e a modulação dolorosa condicionada, com a dor pressão do trapézio sendo avaliada após o paciente mergulhar a mão contralateral em água extremamente gelada (*conditioned pain modulation* - CPM). Os pacientes eram então classificados em alta e baixa desregulação em cada teste e na soma dos testes TS e CPM (mais representativos de sensibilização central).

O desfecho primário era a boa resposta EULAR, definida como um DAS28-PCR \leq 3,2 na visita de acompanhamento de 12 semanas, com uma queda em relação à linha de base de mais de 1,2 pontos.

A boa resposta EULAR foi identificada em 22,5% dos pacientes com alta desregulação de CPM em comparação com 40,3% com baixa desregulação neste teste (P = 0.01). Os outros dois testes (PPT e TS) apresentaram tendências a esta resposta, porém não significativas. No modelo comparando a combinação de desregulação de somação temporal e da modulação condicionada, encontrou-se uma menor chance de se atingir boa resposta EULAR (OR 0.23 [95% IC 0,07–0,73]).

Em conclusão, o artigo sugere que pacientes com baixa atividade descendente do controle de dor apresentam menor resposta a MMCDs. Uma pena que medidas mais fáceis de serem realizadas na prática, como a algometria de trapézio (que nada mais é do que a avaliação dos tender points da FM) não se correlacionaram tão bem com a baixa resposta. Sabe-se que a hiperalgesia ascendente, medida pela somação temporal, pode ser impactada mais precocemente, de maneira positiva, pelo controle da inflamação. A resposta descendente, entretanto, pode demorar mais para ser ativada ou já estar ativada ao máximo. De qualquer maneira, vale a pena nestes pacientes investir em medidas não farmacológicas no tratamento da sensibilização central (como exercício físico) e medicações que aumentam a atividade anti-nociceptiva descendente, como inibidores duais de recaptção de serotonina e noradrenalina.

Heisler AC *et al.*

Association of Dysregulated Central Pain Processing and Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy in Rheumatoid Arthritis.

Arthritis & Rheumatology Vol. 72, No. 12, pp 2017–2024.

Infecção urinárias e flares de lúpus – você já ouviu falar do curli?

As infecções em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) são cenários habituais para o diagnóstico diferencial entre flares versus infecções como complicações secundárias da imunossupressão. Com certeza, infecções são uma grande causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com LES. Porém, mesmo na literatura, correlacionar infecções como causa do flare do LES não é uma tarefa fácil. Um grupo da Philadelphia, EUA testou a hipótese de que uma disfunção imunológica após infecções urinárias pode levar a flares do LES.

A *Escherichia coli* é uma bactéria que comumente causa infecções do trato urinário. Um mecanismo que a bactéria usa para sua proteção é a formação do biofilme, que consiste em comunidades multicelulares de bactérias, que aumentam a adesão bacteriana aos tecidos e protegem a *E. coli* do stress oxidativo e de agentes antimicrobianos. Um importante componente do biofilme é o amiloide bacteriano denominado

curli. E o que isso tem a ver com o LES? Sabe-se que bactérias que produzem curli ativam o sistema imune inato por várias vias, incluindo os receptores Toll-like e inflamassomos, funcionando como potenciais gatilhos imunes em indivíduos geneticamente predispostos ao LES.

Modelos animais estudados por este grupo mostraram que o amiloide curli forma naturalmente um complexo com o DNA bacteriano extracelular (eDNA) e que o complexo curli/eDNA é um forte indutor de autoimunidade nestes modelos de lúpus murino.

Os pesquisadores analisaram uma coorte de pacientes com LES que tinham seu soro e urina estocados em intervalos regulares, sendo 85 mulheres e 11 homens, e 54 controles pareados por idade, sexo e etnia. Os níveis de anticorpos anti-curli/eDNA, IgG e IgA, foram correlacionados com parâmetros clínicos, status da doença e presença de bacteriúria. Flares do LES foram definidos como um aumento de 3 pontos no SLEDAI comparados com uma visita anterior.

Comparando-se pacientes com LES e controles, os níveis de anti-curli/eDNA IgG eram semelhantes, mas pacientes com LES apresentavam níveis maiores de anti-curli/eDNA IgA. Interessantemente, verificou-se que os pacientes com flares apresentavam níveis significativamente maiores dos anticorpos anti-curli/eDNA IgG de *E. coli* comparados com pacientes em remissão (2,13 \pm 0,27 versus 1,42 \pm 0,17).

Quando a urina dos pacientes foi analisada para a presença de bacteriúria, foi visto que grande quantidade dos mesmos apresentava bacteriúria assintomática e que os níveis de anticorpos IgG anti-curli/eDNA eram maiores naqueles pacientes com bacteriúria persistente, em comparação com aqueles com bacteriúria intermitente ou aqueles que nunca apresentavam bacteriúria (0,71 \pm 0,05 versus 0,48 \pm 0,05 versus 0,44 \pm 0,05).

Outro achado interessante foi que os níveis de anticorpos anti-curli/eDNA IgG correlacionou-se com a quantidade de bactérias na urina e com a persistência de bacteriúria. Além disso, o grupo de pacientes com bacteriúria persistente exibiu um maior padrão de inflamação crônica e atividade da doença, como uma VHS mais elevada, maior presença de anemia, linfopenia e hipocomplementemia e de anticorpos anti-dsDNA. Em uma amostra paralela, também foi demonstrado os anticorpos anti-dsDNA também possuem capacidade de se ligar ao complexo curli/eDNA.

Estes achados lançam a hipótese, a ser comprovada em maiores estudos, de que a bacteriúria assintomática em pacientes com LES pode induzir flare de doença. A plausibilidade biológica seria pela ativação da imunidade pelos complexos curli/eDNA. Pela relativa robustez dos achados, este estudo pelo menos nos faz pensar que a detecção e o tratamento da bacteriúria assintomática possam ter um impacto no manejo de pacientes com LES.

Pachuki, RJ *et al.*

Persistent Bacteriuria and Antibodies Recognizing Curli/eDNA Complexes from Escherichia coli Are Linked to Flares in Systemic Lupus Erythematosus.

Arthritis & Rheumatology Vol. 72, No. 11, pp 1872–1881.

Tocilizumabe – mais uma decepção na tentativa de brechar a “tempestade de citocinas” na COVID-19!

Precocemente na avaliação da infecção pelo SARS-CoV-2 foi notado que pacientes com COVID-19 que evoluíram desfavoravelmente apresentavam quadros clínicos semelhantes à síndrome de liberação de citocinas (“tempestade de citocinas”). Neste cenário há resposta inflamatória desenfreada semelhante à vista em outras condições como doenças autoinflamatórias graves e a linfocitose hemofagocítica primária ou secundária. Nesta fase, os pacientes apresentam marcadores inflamatórios marcadamente anormais, com níveis de interleucina-6 (IL-6) sérica, ferritina e de proteína-C-reativa (PCR) extremamente elevados. Este fato levou muitos centros de terapia intensiva a incluir no tratamento destes pacientes, mesmo sem estudos randomizados, medicações que em teoria poderiam ser úteis no controle desta grave condição. Relatos anedóticos de bons resultados começaram a aparecer.

Uma destas medicações foi o tocilizumabe (TCZ), anticorpo monoclonal contra o receptor da IL-6, aprovado para o tratamento da artrite reumatoide, arterite de células gigantes no adulto, para a forma sistêmica da artrite idiopática juvenil e para síndrome de liberação de citocinas nos pacientes em tratamento com CAR-T (receptor quimérico de célula T).

No final do ano 2020, Stone e colaboradores publicaram no *New England Journal of Medicine* os resultados de um ensaio randomizado acerca do uso de TCZ em pacientes com COVID-19.

O ensaio duplo-cego randomizado incluiu pacientes com

síndrome respiratória aguda grave pelo SARS-CoV-2. Os pacientes deveriam ter pelo menos dois dos seguintes sinais: febre (temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$) dentro de 72 horas de entrada no estudo, infiltrados pulmonares ou a necessidade de oxigênio suplementar a fim de manter uma saturação de oxigênio maior que 92%. Além disso, pelo menos um dos seguintes critérios era requerido: PCR superior a 50 mg/L, ferritina maior que 500 ng/ml, d-dímero superior a 1000 ng/ml ou desidrogenase láctica (LDH) superior a 250 U/L.

Os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para receberem tratamento padrão mais uma dose única de tocilizumabe (8 mg por quilograma de peso corporal) ou placebo. O desfecho primário foi intubação ou morte, avaliada no tempo até o evento. Os desfechos secundários foram piora clínica e descontinuação de oxigênio suplementar.

Foram incluídos 243 pacientes; 141 (58%) eram homens e 102 (42%) eram mulheres. A mediana da idade foi 59,8 anos (variação, 21,7 a 85,4), e 45% dos pacientes eram hispânicos ou latinos.

A razão de risco para intubação ou morte no grupo tocilizumabe em comparação com o grupo de placebo foi de 0,83 (IC 95%, 0,38 a 1,81; $P = 0,64$), e a razão de risco para o agravamento da doença foi de 1,11 (IC de 95%, 0,59 a 2,10; $P = 0,73$). Aos 14 dias do estudo, 18,0% dos pacientes no grupo tocilizumabe e 14,9% do grupo placebo apresentaram piora da doença. O tempo médio para a descontinuação do oxigênio suplementar foi de 5,0 dias (95% CI, 3,8 a 7,6) no grupo tocilizumabe e 4,9 dias (95% CI, 3,8 a 7,8) no grupo placebo ($P = 0,69$). Em 14 dias, 24,6% dos pacientes no grupo tocilizumabe e 21,2% dos pacientes no grupo de placebo ainda estavam recebendo oxigênio suplementar.

A taxa de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos, com exceção de neutropenia, que foi mais comum no grupo que recebeu TCZ. Interessantemente, os pacientes do grupo TCZ apresentaram menos infecções graves do que os pacientes que receberam placebo.

A conclusão do estudo, decepcionante para dizer o mínimo, é de que não houve diferença entre os grupos. Mesmo em análise de subgrupos, não foi encontrado um indicador de qual paciente poderia eventualmente se beneficiar do TCZ. Os autores justificam que a amplitude dos intervalos de confiança não exclui a possibilidade de que o tratamento com tocilizumabe possa estar associado a algum benefício ou mesmo dano a estes pacientes. Mas, na nossa opinião, realmente não são intervalos de confiança tão amplos que permitam esta observação.

Sabe-se que não é tarefa fácil manipular a ação de citocinas no contexto de uma infecção. Os agentes anti-fator de necrose tumoral alfa, antes de serem usados em doenças autoimunes, foram testados em quadros de sepse com resultados catastróficos. Os níveis elevados de citocinas em infecções obviamente possuem um papel fisiológico, e o momento em que este papel se torna deletério é de muito difícil definição. Felizmente neste estudo, não houve aumento de efeitos colaterais ou piora do quadro clínico. O estudo nos lembra que a evidência de bons ensaios clínicos ainda é insubstituível e, mesmo com a atual urgência para que se encontrem novas terapias para a COVID-19, as estratégias precisam ser adequadamente testadas para que não haja desperdício de recursos nestes tempos tão difíceis.

Stone JH *et al.*

Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19.

N Engl J Med 2020; 383:2333-2344.

Upadacitinibe versus Abatacepte na falha terapêutica aos imunobiológicos na AR

O manejo farmacológico da artrite reumatoide (AR) tem sido palco de intensa evolução nos últimos anos. A consolidação do metotrexato como droga âncora desse manejo, a implementação da estratégia *treat to target* e a utilização de

agentes imunobiológicos e novos medicamentos sintéticos alvo-específicos tornaram a remissão clínica um alvo possível. Novas modalidades farmacológicas são apresentadas, enquanto estudos comparativos diretos entre esses agentes tem se tornado mais frequentes.

No estudo de fase III SELECT-CHOICE recentemente publicado, o inibidor da Janus quinase (JAK) upadacitinibe superou o abatacepte, inibidor da coestimulação de células T, no tratamento de pacientes com AR refratária a medicamentos modificadores do curso de doença biológicos (MMCDb). Inibidor seletivo de JAK1, o uso do upadacitinibe foi superior ao abatacepte em termos de redução da atividade de doença e obtenção da remissão. Por outro lado, neste cenário clínico o upadacitinibe foi associado a mais eventos adversos do que o abatacepte.

Uma vez que se ampliam as opções de tratamento disponíveis para pacientes com AR, estudos clínicos comparativos são necessários para entender melhor a eficácia e a segurança das diferentes estratégias de tratamento e, dessa forma, orientar o reumatologista nas escolhas terapêuticas. Em pacientes que não respondem aos inibidores do TNF, uma opção de tratamento bastante defendida é a mudança para outro agente imunobiológico com um mecanismo de ação diferente. Na resposta inadequada ao anti-TNF, o abatacepte é uma alternativa comprovadamente eficaz.

Neste estudo foram selecionados pacientes com AR ativa moderada a grave, apesar do tratamento com ≥ 1 MMCDb ou que experimentaram efeitos adversos inaceitáveis em uso desses agentes; pacientes com uso prévio de inibidores de JAK ou abatacepte foram excluídos. Os pacientes no estudo receberam upadacitinibe oral (15 mg uma vez ao dia; $n = 303$) ou abatacepte intravenoso ($n = 309$), em combinação com doses estáveis de MMCD sintéticos convencionais. Na semana 12, a redução no DAS28-PCR foi maior no grupo upadacitinibe do que no grupo do abatacepte (variação média $-2,52$ versus $-2,00$; $P < 0,001$ para superioridade), e a taxa de remissão, definida como DAS28-PCR $< 2,6$, foi maior no grupo upadacitinibe (30,0% versus 13,3%; $P < 0,001$ para superioridade). Eventos adversos graves ocorreram em dez pacientes (3,3%) que receberam upadacitinibe em comparação com cinco (1,6%) que receberam abatacepte. A relevância clínica dessas diferenças pode ser questionada. De toda forma, esse e outros estudos sugerem que os inibidores de JAK apresentam resposta terapêutica pelo menos similar ao observado com os MMCDb e estão em linha as novas atualizações da recomendação EULAR para manejo farmacológico da AR.

Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, *et al.* Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis.

N Engl J Med. 2020 Oct 15;383(16):1511-1521.

O calor previne a perda óssea e fragilidade esquelética?

Doença osteometabólica mais comum, a osteoporose causa perda óssea e fraturas. Em estudo recente, uma correlação inversa foi demonstrada entre as fraturas do quadril em humanos e a temperatura ambiente. O estudo também investigou como as temperaturas mais quentes podem prevenir a perda óssea em camundongos.

Os autores partiram da observação de que camundongos que vivem em temperaturas quentes apresentam incremento do comprimento da cauda, fenômeno reconhecido como forma de dissipar o calor. Com a hipótese de que o calor poderia ter efeitos benéficos sobre a saúde óssea, os autores realizaram uma metanálise sobre a incidência de fraturas de quadril per capita e nacional em todo o mundo. Uma correlação negativa foi demonstrada entre a temperatura média e a incidência de fratura de quadril. Além disso, ajustes para outros fatores reconhecidamente envolvidos na resistência óssea, como vitamina D ou ingestão de cálcio, não influenciou essa correlação.

Para investigar os potenciais mecanismos, camundongos foram alojados por 8 semanas a 34°C e comparados com camundongos controle alojados em temperatura ambiente. Notavelmente, a exposição ao calor melhorou a resistência óssea e este efeito não foi relacionado à ingestão de alimentos. Além disso, a exposição ao calor reverteu a perda óssea associada à ovariectomia.

A microbiota intestinal tem sido consistentemente associada ao metabolismo ósseo. No presente estudo, os autores viram que a exposição ao calor alterou a composição da microbiota fecal nos camundongos. Além disso, a depleção da microbiota por antibióticos impediu o aumento da resistência óssea induzida pela exposição ao calor. Corroborando a hipótese, o transplante da microbiota de camundongos adaptados ao calor (microbiota quente) para animais ovariectomizados preveniu a perda óssea induzida pela depleção estrogênica. Estudos subsequentes demonstraram que o calor aumenta a produção de poliaminas pela microbiota, e essas poliaminas aumentam a proporção de osteoblastos para osteoclastos, favorecendo a formação óssea.

O estudo abre nova avenida para a investigação de intervenções que possam beneficiar a saúde óssea e aponta para necessidade de pesquisas que possam informar sobre a possibilidade de usar a exposição ao calor como uma ferramenta terapêutica na osteoporose.

Chevalier C, Kieser S, Çolakoğlu M, *et al.* Warmth Prevents Bone Loss Through the Gut Microbiota.

Cell Metab. 2020 Oct 6;32(4):575-590.e7.



Um novo alvo terapêutico na sarcopenia associada ao envelhecimento

O envelhecimento está associado ao declínio da função do tecido adiposo marrom (TAM) e ao surgimento da sarcopenia com consequente incremento em incapacidade e mortalidade. A combinação do envelhecimento da população com a pandemia de obesidade resulta em um aumento significativo na incidência de doenças como diabetes mellitus, síndrome metabólica e osteoartrite. A obesidade sarcopênica é atualmente reconhecida como um grande problema de saúde pública, entretanto nenhuma estratégia de tratamento tem sido identificada. Em estudo original publicado na *Cell Metabolism*, Gnad e colaboradores identificaram que o receptor de adenosina A2B (A2B), abundantemente expresso no músculo esquelético e no TAM, pode ser modulado para neutralizar a sarcopenia associada ao envelhecimento, bem como a obesidade. Os autores demonstraram que uma molécula sintética pode restaurar a função do músculo e do TAM em camundongos idosos e obesos a níveis similares ao de animais jovens e magros.

Novos alvos que regulem o gasto energético são muito importantes para combater a pandemia de obesidade. Com o foco em músculo esquelético e TAM, sítios com alto consumo de energia, os autores pesquisaram receptores acoplados à proteína G que ativam a produção de AMP cíclico e, portanto, estimulam o consu-

mo de energia. O estudo observou que o receptor de adenosina A2B era altamente expresso tanto no TAM quanto no músculo esquelético. Estudo prévio já havia mostrado que a adenosina ativa o TAM tanto humano quanto murino.

Os pesquisadores usaram uma combinação de ferramentas farmacológicas e genéticas para investigar o papel do receptor de adenosina A2B no metabolismo e na fisiologia muscular em modelos *in vitro* e *in vivo*. A estimulação farmacológica do receptor A2B aumentou significativamente o gasto energético em camundongos. Além disso, os autores demonstraram que camundongos alimentados com dieta rica em gordura tratados com um agonista A2B aumentaram a massa muscular esquelética. Por outro lado, perda de A2B resulta em maior perda muscular em camundongos idosos. Os animais com deficiência de A2B mostraram sinais aumentados de senescência e envelhecimento no TAM e no músculo esquelético, enquanto a estimulação farmacológica do receptor A2B restaurou muitas das mudanças relacionadas à idade. Embora mais estudos sejam necessários, o presente estudo mostra que pode ser possível abordar condições humanas complexas, como a obesidade e a sarcopenia associadas ao envelhecimento, por meio da modulação de um único receptor.

Gnad T, Navarro G, Lahesmaa M, *et al.*

Adenosine/A2B Receptor Signaling Ameliorates the Effects of Aging and Counteracts Obesity.

Cell Metab. 2020 Jul 7;32(1):56-70.e7.

