



EDITORIAL

À espera de um milagre

Em meio a grave crise sanitária sem perspectivas de curto e médio prazos para um desfecho minimamente favorável, o país segue em apreensão. Aprendemos forçosamente a viver para o momento e isso nos trouxe a oportunidade de melhor valorar o que temos ao nosso alcance. Pequenas vitórias do cotidiano antes despercebidas ganham nova cor e significado. Apesar das imensas perdas e do sofrimento irremediável, estamos vivos hoje. E isso é muito, mesmo que não seja o bastante. Não haverá espaço para lamentação quando ainda há muito a ser feito e as batalhas se multiplicam a nossa frente.

O RADAR SBR em sua segunda edição neste até agora lamentável 2021 vem brindar a reumatologia brasileira com os avanços da pesquisa em nossa área do conhecimento e suas implicações potenciais para a prática clínica. Os desenvolvimentos da medicina de precisão na artrite reumatoide ganharam destaque, com a análise de estudos pragmáticos que avaliam marcadores biológicos que podem prever resposta e auxiliar a escolha de agentes terapêuticos. Os desfechos cardiovasculares associados aos fármacos usados no tratamento da artrite reumatoide são também foco da nossa atenção, bem como os resultados do uso do tocilizumabe no manejo da arterite de células gigantes e os dados iniciais de inibidores de janus quinases em cenários além da artrite reumatoide (upadacitinibe na artrite psoriásica e tofacitinibe na espondilite anquilosante). Dados muito aguardados acerca da segurança da combinação metotrexato+leflunomida, bem como a utilidade da hidroxicloroquinemia e as implicações clínicas da presença de anticorpos antifosfolípidos na Covid-19 são também discutidos.

O leque de interesses é bastante diverso e busca prover a melhor orientação para o ofício da reumatologia, bem como uma atualização acerca dos próximos passos e caminhos que a especialidade é convidada a percorrer em busca da excelência no cuidado de pacientes com doenças reumáticas. Esperamos que essa leitura seja agradável e que as evidências aqui apontadas e discutidas possam ser úteis na prática diária.

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 Monticiele

Secretário

Eduardo Paiva

1ª Secretária

Maria Lúcia Lopes

2ª Secretária

Adriana Kakehasi

1ª Tesoureira

Rina Neubarth Giorgi

Ouvidora e Coordenadora da Comissão de Mídias

Licia 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

Licia 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



Efeito cardiovascular dos fármacos aprovados para o tratamento da artrite reumatoide

É bem reconhecido que o risco de doença cardiovascular é aumentado em pacientes com artrite reumatóide (AR) em comparação com a população em geral, devido à influência de fatores de risco tradicionais e não tradicionais. A inflamação pode acelerar o processo aterosclerótico e tem papel fundamental no incremento do risco cardiovascular em pacientes com AR. As evidências disponíveis sugerem que, embora atenuem a inflamação, os medicamentos modificadores do curso de doença (MMCD) também podem promover a aterosclerose direta e indiretamente, e dessa forma impactar ainda mais o risco cardiovascular nesse cenário clínico. Excelente revisão sobre esse tema de crucial importância para a prática clínica foi recentemente publicada. Entre os pontos principais, os autores destacam que o uso de determinados MMCD's pode promover desfechos cardiovasculares adversos e desencadear efeitos paradoxais sobre os fatores de risco tradicionais, funcionando assim como uma faca de dois gumes em termos de gerenciamento de risco cardiovascular. De modo geral, o uso de MMCD sintético convencional (MMCDsc), com exceção do metotrexato, está associado a alguns efeitos cardiovasculares prejudiciais, dependendo da dose e do tempo de uso. O uso de MMCD biológicos (MMCDb) pode reduzir a carga cardiovascular, mas também pode ter efeitos paradoxais sobre os fatores de risco cardiovascular tradicionais, enquanto o uso de MMCD sintético alvo-específico (MMCDsae) pode conferir um risco ligeiramente maior de eventos trombóticos, mas as evidências são limitadas e estudos clínicos de longo prazo são necessários. Os autores revisam em detalhes os efeitos dos diversos agentes sobre o risco cardiovascular. Apresentamos abaixo um quadro resumido acerca do impacto sobre o risco cardiovascular dos diferentes fármacos usados no manejo da AR.

Fármacos	Efeitos sobre				
	Metabolismo da glicose	Pressão arterial	Colesterol	Inflamação	Trombose e coagulação
AINH	○	●	○	●	●
Glicocorticoide	●	●	●	●	○
MMCDsc					
Hidroxicloroquina	●	●	●	●	●
Sulfasalazina	○	○	○	●	●
Ciclosporina	○	○	○	●	○
Metotrexato	●	○	○	●	○
Leflunomida	○	●	○	●	○
MMCDb					
Anti-TNF	●	○	●	●	○
Anti-IL-6	○	○	●	●	○
Rituximabe	○	●	●	●	○
Abatacepte	●	○	○	●	○
MMCDsae					
Inibidores de Jak	○	○	●	●	●

● Efeito anti-aterogênico
 ● Efeito aterogênico discutiavel
 ● Efeito pró-aterogênico
 ○ Sem efeito

A revisão mostra que, apesar de permitirem o controle adequado da doença, os diversos MMCDs têm efeitos diferentes nos desfechos cardiovasculares na AR, variando de proteção a aumento do risco cardiovascular ou piora dos fatores de risco tradicionais, mesmo sem se traduzir na ocorrência de eventos cardiovasculares. Diretrizes de manejo e abordagens farmacológicas específicas para reduzir o risco cardiovascular AR são prioridades que aguardam futuros estudos.

Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, et al. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 May;17(5):270-290.

Abrindo caminhos para a medicina de precisão na AR: Parte I - Marcadores de membrana sinovial e a resposta terapêutica

Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos fisiopatogênicos, o manejo da artrite reumatoide (AR) ainda não dispõe de marcadores biológicos que possam guiar a indicação terapêutica. Numa doença fenotipicamente heterogênea como a AR, o desenvolvimento dos marcadores biológicos são ferramentas cruciais para a medicina de precisão, cujo maior objetivo é adaptar o tratamento às características próprias do paciente individual. A medicina de precisão tem avançado significativamente na oncologia, onde a estratificação dos pacientes e a adaptação do tratamento de acordo com os perfis moleculares específicos do tumor é rotina na prática clínica. O cenário da medicina de precisão na AR, apesar de incipiente, parece bastante promissor uma vez que há uma gama de medicamentos disponíveis com eficácia diferenciada, além de significativos no conhecimento das características moleculares e celulares das articulações afetadas pela AR. O desafio da medicina de precisão na AR é identificar quais marcadores genéticos, sorológicos, celulares ou moleculares se relacionam com a responsividade de um indivíduo a um determinado medicamento.

Nesse sentido, os resultados do estudo R4-RA, o primeiro ensaio clínico randomizado (ECR) multicêntrico dirigido por biópsia na AR representam importante marco histórico. O estudo sugere que a avaliação direta da patologia do tecido sinovial pode ser usada para orientar a escolha do tratamento em pacientes com AR. Se reproduzidos em cortes independentes, os resultados desse trabalho podem representar um importante passo à frente para a medicina de precisão na AR.

Partindo do fato de que aproximadamente 40% dos pacientes com AR têm poucas células B na sinóvia, embora ainda exibam artrite ativa, os autores tinham como hipótese que a inflamação nesses pacientes é dirigida por outros tipos celulares e vias alternativas e que teriam menor propensão a responder ao rituximabe. Os autores partiram de um estudo piloto com pacientes com AR estabelecida e resposta inadequada a inibidor do TNF no qual ter poucas ou nenhuma célula B CD20+ na sinóvia foi um preditor independente de não resposta ao rituximabe.

O estudo R4-RA foi assim um ensaio clínico de fase VI que avaliou a extensão da infiltração de células B na sinóvia da AR como um preditor da capacidade de resposta de um paciente individual ao rituximabe. A presença de células B na articulação edemaciada de um paciente foi avaliada por estudo histológica do tecido sinovial obtido por biópsia. Os pacientes, todos com resposta inadequada aos inibidores do TNF, foram classificados como 'ricos em células B' ou 'pobres em células B' e randomizados para tratamento com rituximabe (n = 83) ou tocilizumabe (n = 81). Além da análise histológica, o tecido sinovial também foi classificado

pela assinatura molecular das células B usando sequenciamento do RNA.

Entre os pacientes classificados histologicamente como pobres em células B, não houve diferença estatisticamente significativa na proporção que atingiu o desfecho primário (melhora do CDAI50% na semana 16 em relação ao início da randomização) entre aqueles tratados com tocilizumabe ou rituximabe (56% versus 45%). Entretanto houve significativa diferença em termos de maior resposta terapêutica (CDAI-MRT), definida como CDAI50% mais pontuação CDAI <10,1. Em pacientes pobres em células B, o grupo tocilizumabe alcançou significativamente mais CDA-MRT do que o grupo rituximabe (46% versus 24%; P = 0,035). Quando os pacientes foram estratificados por sequenciamento de RNA, a taxa de resposta foi significativamente maior no grupo tocilizumabe para CDAI50% (63% versus 36%; P = 0,035) e CDAI-MRT (50% versus 12%; P = 0,0012). Por sua vez, o rituximabe pareceu ser tão eficaz quanto o tocilizumabe para pacientes classificados como ricos em células B, embora o estudo não tivesse poder para avaliar a eficácia comparativa.

Se pudéssemos direcionar terapias avançadas na AR (MMCD biológicos ou sintéticos alvo-específicos) para os pacientes certos, poderíamos reduzir a exposição a medicamentos caros, individualmente ineficazes e potencialmente tóxicos. Os resultados desse estudo sugerem que a avaliação das assinaturas de expressão de células B no tecido sinovial pode ajudar a identificar pacientes que podem não responder ao tratamento com rituximabe. É certamente um marco muito importante para a implementação de abordagens de medicina de precisão em pacientes com doenças reumáticas.

Humby F, Durez P, Buch MH, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet.* 2021 Jan 23;397(10271):305-317.

Abrindo caminhos para a medicina de precisão na AR: Parte II - O microbioma intestinal pode prever a resposta ao metotrexato

Evidências disponíveis dão conta de que vários medicamentos são metabolizados pela microbiota intestinal humana ou dela dependem para sua eficácia. Nesta linha de evidências, um estudo recentemente publicado demonstrou pela primeira vez que o metotrexato oral pode ser metabolizado pela microbiota intestinal humana e sugere que o microbioma intestinal pode prever a resposta à droga, reconhecidamente variável em pacientes com AR.

Os autores realizaram o sequenciamento gênico 16S do RNA ribossômico e o sequenciamento metagenômico do tipo *shotgun* nos microbiomas intestinais de pacientes com

AR de início recente virgens de tratamento (n = 26). Os resultados foram validados em uma coorte independente adicional (n = 21). Para obter informações sobre os potenciais mecanismos microbianos, foram realizados experimentos *ex vivo* juntamente com a análise metabolômica para avaliar a associação entre a depleção de MTX causada pelo microbioma e a resposta clínica. Os autores observaram que há associações significativas entre a abundância basal de grupos (taxa) de bactérias intestinais (e seus genes) com a resposta clínica futura ao metotrexato. A associação foi maior com ortólogos de genes relacionados ao metabolismo de purina e metotrexato. As diferenças entre os respondedores ao metotrexato (n = 16) e os não respondedores (n = 10) na diversidade microbiana em amostras fecais foram determinadas usando o sequenciamento do gene 16S RNA e o sequenciamento metagenômico shotgun. Usando o aprendizado de máquina aplicado aos dados metagenômicos, os autores desenvolveram um modelo baseado em microbioma que pode prever a falta de resposta ao metotrexato em pacientes com AR. Em uma coorte independente de pacientes com AR de início recente (n = 21), o modelo classificou corretamente 80% dos pacientes como respondedores ou não respondedores. Os resultados também sugerem uma intrínseca relação entre as características do microbioma, o metabolismo do metotrexato e a resposta clínica. Em estudos *ex vivo*, o metotrexato foi consumido durante a incubação com amostras fecais de pacientes com AR de início recente e virgens de tratamento. Usando plataformas metabolômicas, o estudo observou que os níveis de metotrexato remanescentes após a incubação *ex vivo* com essas amostras se correlacionam com a magnitude da resposta clínica futura, sugerindo um possível efeito direto do microbioma intestinal no metabolismo do metotrexato e nos resultados do tratamento.

Mais um exemplo da medicina de precisão aplicada na AR, esses achados são o primeiro passo para prever a falta de resposta ao MTX oral em pacientes com AR de início recente. O estudo enfatiza o valor do microbioma intestinal como possível ferramenta de prognóstico e como alvo potencial na terapêutica da AR.

Artacho A, Isaac S, Nayak R, et al.

The Pretreatment Gut Microbiome Is Associated With Lack of Response to Methotrexate in New-Onset Rheumatoid Arthritis.

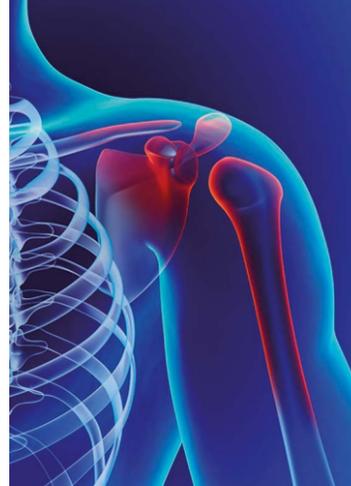
Arthritis Rheumatol. 2020 Dec 13.

Tratamento da síndrome do manguito rotador: a intervenção cirúrgica conduz a desfechos mais favoráveis?

A síndrome do manguito rotador é uma das causas mais frequentes de dor em ombro, responsável por importante comprometimento funcional de inúmeros pacientes. A principal conduta do reumatologista frente a um caso de

síndrome do manguito rotador é a prescrição de analgésicos e anti-inflamatórios e o encaminhamento para a reabilitação. Já na ortopedia, é frequente que os pacientes sejam submetidos a tratamento cirúrgico, que consiste na descompressão subacromial ou reparo tendíneo nos casos em que há ruptura parcial ou completa. O objetivo desse estudo, randomizado e controlado, foi comparar o tratamento conservador ao cirúrgico, tanto para o controle da dor quanto para a melhora de função, em pacientes com manguito íntegro e com ruptura completa de ao menos um dos seus tendões. Todos os pacientes elegíveis foram encaminhados para sessões de fisioterapia por 3 meses (ao menos 15 sessões). Aqueles que persistiram com dor e comprometimento funcional após esse período foram então randomizados para seguirem em tratamento com reabilitação ou cirurgia. Aqueles randomizados para tratamento cirúrgico e que não apresentavam ruptura tendínea completa foram submetidos a cirurgia de descompressão, enquanto aqueles com ruptura tendínea completa foram submetidos a reparo tendíneo por técnicas minimamente invasivas. O grupo submetido a tratamento cirúrgico também foi encaminhado para reabilitação no pós-operatório.

Ao todo, foram randomizados 95 ombros para tratamento cirúrgico (50 com ruptura completa, dos quais 44 com acometimento isolado do tendão supraespinhal) e 95 para tratamento não-cirúrgico (48 com ruptura completa, dos quais 44 com acometimento isolado do tendão supraespinhal). No início do acompanhamento, o escore médio de dor, avaliada em repouso, na abdução do braço e no período noturna por meio da escala visual analógica, foi 37, 60 e 51 no grupo de tratamento conservador e 36, 50 e 50 no grupo encaminhado a abordagem cirúrgica, respectivamente. Após um período de seguimento de dois anos, houve uma queda em torno de 30 pontos na escala visual analógica para ambos os grupos, bem como uma melhora funcional média muito parecida entre eles. Quando os grupos foram comparados considerando-se o contexto da ruptura tendínea, observou-se que o tratamento cirúrgico foi superior do ponto de vista de controle de dor e melhora funcional. É importante ressaltar que no grupo randomizado para tratamento cirúrgico, 36 pacientes optaram por não operar, enquanto 12 pacientes do grupo de tratamento conservador foram encaminhados para a intervenção cirúrgica ao longo do seguimento. Ademais, considerando-se ambos os grupos, a adesão aos exercícios foi baixa: 38% e 46% dos pacientes fizeram tratamento fisioterápico e exercícios em casa, respectivamente. Apesar dessa e de outras limitações, esses dados corroboram o que alguns outros trabalhos já mostravam: de um modo geral, o tratamento cirúrgico não é superior ao conservador para a maioria dos casos de síndrome do manguito rotador. Contudo, quando há ruptura



tendínea completa, o tratamento cirúrgico pode ser melhor para o controle da dor e a recuperação funcional.

Cederqvist S, Flinkkilä T, Sormaala M, et al.

Non-surgical and surgical treatments for rotator cuff disease: a pragmatic randomised clinical trial with 2-year follow-up after initial rehabilitation.

Annals of the Rheumatic Diseases 2021; 80:796-802.

Tocilizumabe no tratamento da arterite de células gigantes: o que nos mostram os dados de extensão do GiACTA Trial?

Foi com bastante entusiasmo que recebemos a publicação dos dados da primeira fase do GiACTA (Giant-Cell Arteritis Actemra) Trial, que mostrou a eficácia do tocilizumabe no tratamento da arterite de células gigantes (ACG). Na parte 1 do estudo, os pacientes receberam tratamento com tocilizumabe subcutâneo 162 mg quinzenal ou semanal ou injeções subcutâneas de placebo no mesmo intervalo, além da redução de prednisona ao longo de 26 ou 52 semanas, e foram acompanhados pelo período de um ano. Por sua vez, a fase 2 teve duração de dois anos após a fim da primeira fase. Ao término da fase 1, o tratamento injetável (tocilizumabe ou placebo) dos pacientes em remissão clínica foi interrompido. Os médicos assistentes passaram a ter autonomia para manter os pacientes sem tratamento medicamentoso, manter ou iniciar tocilizumabe 162 mg semanal, prednisona e/ou metotrexato. Foi considerada recidiva da doença quando o paciente apresentava sintomas de ACG e ou elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) para valores acima de 30 mm/h. Dos 251 pacientes que finalizaram a primeira parte do estudo, 215 (86%) seguiram para a fase 2 e um total de 197 (97%) completaram o estudo. No momento de início dessa segunda fase, 86% dos pacientes estavam em remissão, com ou sem medicação. Uma vez que os pacientes do grupo placebo apresentaram maior frequência de recidiva na fase 1, 66% deles estavam em uso de prednisona (versus 26% entre aqueles que receberam tocilizumabe). Ao longo dos 3 anos de acompanhamento, a mediana de tempo para recidiva foi de 577 dias para os pacientes do grupo tocilizumabe semanal, 428 dias para o grupo de tocilizumabe quinzenal, 162 dias para o grupo placebo com desmame rápido de prednisona e 295 dias para o grupo placebo com desmame mais lento do corticoide. Dentre os 81 pacientes do grupo tocilizumabe semanal, 59 (73%) estavam em remissão clínica e sem o uso de tocilizumabe e ou corticoide no início da fase 2. Ao final dessa fase, 25 (42%) desses permaneceram sem necessidade de medicação, mostrando que a interrupção do tocilizumabe não levou a recidiva imediata para uma porcentagem significativa de casos. Dessa forma, um ano de tratamento com o tocilizumabe pode levar a remissão sustentada e livre de corticoide. Do mesmo modo, ainda que às custas de maior dose cumulativa de corticoide, 61% dos 28 pacientes dos grupos placebo que estavam em

remissão livre de medicação ao término da fase 1, assim se mantiveram ao final da fase 2, corroborando que há um número significativo de pacientes que conseguem ficar livre de tratamento imunossupressor por longo período após terem atingido a remissão.

Esse estudo também sugere que a (re)introdução de tocilizumabe, com ou sem corticoide, é capaz de controlar a recidiva de modo semelhante ao corticoide isoladamente, mas não há dados suficientes para se afirmar que o tocilizumabe em monoterapia seja seguro quando há atividade que necessita ser controlada rapidamente pelo risco de perda visual.

Stone, John H et al.

Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: open-label extension phase of the Giant Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial.

The Lancet Rheumatology, Volume 3, Issue 5, e328 - e336.

Upadacitinibe no tratamento da artrite psoriásica

Apesar da significativa evolução nos últimos anos, particularmente quanto aos desfechos relacionados a atividade cutânea (psoríase), há ainda inúmeras necessidades parcialmente atendidas o tratamento dos pacientes com artrite psoriásica (APso). Recentemente, o upadacitinibe, inibidor seletivo de JAK-1, foi aprovado em nosso país para o tratamento da artrite reumatóide (AR). Os dados que discutiremos a seguir referem-se ao estudo SELECT-PsA 1, que avaliou a eficácia do upadacitinibe para o tratamento de pacientes com APso que apresentaram resposta inadequada ou eventos adversos com o uso de medicamentos modificadores do curso de doença sintéticos convencionais (MMCDsc) e que estivessem com no mínimo 3 articulações edemaciadas e dolorosas no momento de início do tratamento. O adalimumabe foi utilizado como comparador ativo. No momento da randomização, foi considerada a extensão da superfície cutânea acometida pela psoríase, a presença de dactilite e ou entesite e a persistência de uso de MMCDsc. Os pacientes foram randomizados para receber: upadacitinibe 15 mg/dia, upadacitinibe 30 mg/dia, placebo seguido de upadacitinibe 15 mg ou 30 mg/dia a partir da semana 24 e, por fim, adalimumabe 40 mg SC a cada 15 dias. A partir da semana 16, era permitido que medicações analgésicas, anti-inflamatórias e ou MMCDsc fossem iniciados ou tivessem suas doses ajustadas caso o paciente não tivesse alcançado o desfecho ACR20. A resposta ACR20 na semana 12, desfecho primário do estudo, foi alcançada em 303 (70,6%) pacientes em uso de upadacitinibe 15 mg/dia, em 332 (78,5%) do grupo upadacitinibe 30 mg/dia, em 153 (36,2%) dos que receberam placebo e em 279 (65%) do grupo adalimumabe. Diferença estatisticamente significativa foi detectada entre os grupos que receberam upadacitinibe versus placebo e upadacitinibe 30 mg/dia versus adalimumabe. Adicionalmente, upadacitinibe 30 mg/dia foi superior

ao adalimumabe no desfecho ACR20. Infelizmente, não foi possível a comparação estatística das respostas ACR50 e ACR70. Quanto aos eventos adversos, vale ressaltar que o herpes zoster foi observado em 9 pacientes que receberam upadacitinibe e em nenhum dos que receberam adalimumabe. Casos de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar foram observados em todos os grupos. Ainda é muito precoce para estabelecermos o papel que o upadacitinibe desempenhará no tratamento da APso, particularmente em domínios como controle de dactilite e entesite, e por isso dados de estudos adicionais são aguardados.

Mclnnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, Jeka S, Pacheco-Tena C, Wang X, Chen L, Zueger P, Liu J, Pangan AL, Behrens F. **Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis.** *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384(13):1227-1239.

Combinação metotrexato+leflunomida na artrite reumatoide – uma resposta para uma antiga pergunta.

No Brasil, para o paciente com artrite reumatoide (AR) a recomendação de medicamentos modificadores do curso de doença biológicos (MMCDb) ou sintéticos alvo-específicos (MMCDsae) é justificada após a falha a pelo menos dois esquemas de MMCD sintéticos convencionais (MMCDsc) isolados ou em combinação).

Embora a combinação de MMCDsc mais estudada seja a tripla terapia (MTX+HCQ+SSZ), provavelmente a combinação mais utilizada no Brasil seja a combinação de metotrexato com leflunomida (MTX+LEF), muito pela comodidade posológica e pela impressão de uma boa experiência pela maioria dos reumatologistas. Por outro lado, há ainda poucos estudos acerca dessa combinação.

O BiobadaBrasil, Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas, visa estudar uma amostragem significativa de pacientes em terapia biológica, com todas as peculiaridades do mundo real. O grupo controle do BiobadaBrasil é feito com os pacientes que usam MMCDsc, e neste grupo estão os pacientes em uso de MTX+LEF. Pacientes nesta combinação foram comparados com o grupo em uso do primeiro MMCDb ou MMCDsae (inibidores da JAK - iJAK). O desfecho primário foi a incidência de eventos adversos graves (EAG), enquanto os desfechos secundários incluíram infecções graves.

No total, 1.671 pacientes (5.349 pacientes-ano [P-A]) foram analisados; 452 pacientes (1537 P-A) receberam MTX+LEF. A incidência geral de eventos adversos graves foi de 5,6/100 P-A. O risco de EAGs para MTX+LEF não foi maior do que para MTX ou LEF em uso isolado (razão de risco ajustada: 1,00, IC de 95%, 0,76 a 1,31, P = 0,984). A combinação MTX+LEF apresentou menor risco de EAGs (0,56, IC de 0,36 a 0,88, P = 0,011) e EAGs infecciosos (0,48, IC 0,25 a 0,94, P = 0,031) do que MMCDb ou MMCDsae combinados

a MTX ou LEF. MTX+LEF apresentou menor risco de EAGs do que MTX mais SSZ (0,33; IC 0,16 a 0,65, P = 0,002).

Interessantemente, os pesquisadores também encontraram um número relativamente grande (n = 257) de pacientes em uso de MTX+LEF combinado a MMCDb ou MMCDsae. Esses pacientes foram comparados com pacientes em uso de MMCDb ou MMCDsae combinado a MTX ou LEF. Eventos adversos graves (HR: 1,41, IC 1,03 a 1,92, P = 0,030), eventos adversos totais (HR: 1,21, IC 1,00 a 1,46, P = 0,050) e eventos cardiovasculares totais (HR: 2,04, IC 1,21 a 3,41, P = 0,007) apresentaram maior incidência no grupo em uso de a MMCDb ou MMCDsae associado a MTX+LEF, além de uma tendência de maior risco para infecções graves (HR: 1,50, IC de 0,99 a 2,29, P = 0,058).

Este é um estudo muito importante envolvendo a maior coorte de pacientes usando MTX+LEF já publicada e o primeiro a comparar a segurança desta combinação com o uso de MMCDb. A qualidade dos dados do BiobadaBrasil é monitorada constantemente. O estudo reassegura o uso da combinação MTX+LEF, o que pode levar a redução de custos e maior segurança. Serve também de alerta para que se evite usar MTX e LEF com MMCDb ou MMCDsae. Nesse cenário, será mais seguro descontinuar um dos MMCDsc (MTX ou LEF) do esquema.

Bredemeier M *et al.* **Safety of the Methotrexate-leflunomide Combination in Rheumatoid Arthritis: Results of a Multicentric, Registry-based, Cohort Study (BiobadaBrasil).** *J Rheumatol.* 2021 May 1; jrheum.201248.

Tofacitinibe: uma nova opção para espondilite anquilosante.

Os inibidores das janus quinases (iJAK) têm se revelado medicações com espectro de uso potencial cada vez maior, não só na reumatologia, mas também em outras doenças autoimunes. Mesmo não agindo diretamente no eixo do TNF-alfa e da IL-17, esses compostos parecem agir muito bem em cenários clínicos onde a inibição dessas vias é bem estabelecida como estratégia terapêutica, como as espondiloartrites.

Após estudos fase II encorajadores, recentemente foi publicado o resultado de fase III do uso de tofacitinibe na espondilite anquilosante (EA). Os 269 pacientes tinham diagnóstico de EA em atividade (resposta inadequada ou intolerância a ≥ 2 AINhs), atendendo aos critérios de Nova Iorque modificados. Esses pacientes foram randomizados entre placebo (n=136) e tofacitinibe 5 mg de 12 em 12 horas (n=133) por 16 semanas. Dois terços dos pacientes de cada grupo nunca haviam usado biológicos. O desfecho primário foi a resposta ASAS20 e o desfecho secundário foi a melhora do ASAS40 em 16 semanas. Após este prazo, os pacientes do grupo placebo foram transferidos para o grupo de droga ativa.

Na semana 16, a taxa de resposta ASAS20 foi significativamente maior com tofacitinibe (56,4%, 75 de 133) versus placebo (29,4%, 40 de 136) (p <0,0001). Para a resposta ASAS40, o resultado foi significativamente maior com tofacitinibe (40,6%, 54 de 133) versus placebo (12,5%, 17 de 136) (p <0,0001).

A taxa de eventos adversos e de eventos adversos graves foi semelhante entre os dois grupos. Até a semana 16, 73 de 133 (54,9%) e 70 de 136 (51,5%) pacientes tiveram eventos adversos com tofacitinibe e placebo, respectivamente; A taxa de eventos adversos graves foi 2 de 133 (1,5%) e 1 de 136 (0,7%) com tofacitinibe e placebo, respectivamente.

Até a semana 48, 3 de 133 (2,3%) dos pacientes do grupo original do tofacitinibe apresentaram eventos hepáticos, 3 de 133 (2,3%) tiveram herpes zoster não grave, e 1 de 133 (0,8%) uma infecção grave; do grupo inicialmente alocado para o placebo, 2 (1,5%) apresentaram herpes zoster não grave. Não houve mortes, malignidades, eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), eventos tromboembólicos ou infecções oportunistas.

Este é um estudo clássico visando uma indicação a mais para um produto já estabelecido. Embora com um número relativamente pequeno de pacientes, é um estudo bem-feito, e mostra efeitos colaterais já conhecidos do uso de tofacitinibe (herpes zoster, alterações de enzimas hepáticas). A rapidez de ação característica dos iJaks também foi observada. Se aprovado, o uso de moléculas dessa classe (outros compostos semelhantes ao tofacitinibe parecem seguir o mesmo caminho) será uma adição bem-vinda ao arsenal terapêutico das espondiloartrites axiais.

Deodhar A *et al.* **Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study.** *Ann Rheum Dis* 2021; 0:1–10.

Hipertensão arterial pulmonar nas doenças do tecido conjuntivo (DTC): Devemos estar fazendo alguma coisa certa...

Para quem se lembra do atendimento de pacientes reumatológicos com hipertensão arterial pulmonar (HAP) há mais de 25 anos, não deve ter boas lembranças. Havia uma exiguidade de tratamentos, e ao reumatologista muitas vezes restava só o tratamento paliativo e das complicações. No final da década de 90, com uma melhor triagem destes pacientes, especialmente os pacientes com esclerose sistêmica, e o aparecimento de novas terapias, baseadas em vias fisiopatológicas mais estabelecidas, a situação começou a mudar.

Essas novas terapias vieram especialmente de estudos que incluíam pacientes com HAP idiopática ou secundária a

diferentes etiologias. Estudos com foco exclusivo em HAP associada a DTC são mais raros. De uma maneira geral, a HAP associada a DTC está historicamente associada a menor sobrevida em comparação com a HAP idiopática.

Uma metanálise recente de Khanna e colaboradores tentou quantificar o benefício das terapias modernas em pacientes com HAP associada a DTC (HAP-DTC). Foram revisados bancos de dados em busca de artigos relatando dados de ensaios clínicos randomizados (ECRs) ou de registros, publicados entre 1 de janeiro de 2000 e 25 de novembro de 2019. Os critérios de elegibilidade incluíram estudos multicêntricos com ≥ 30 pacientes com HAP-DTC.

Para que um ECR fosse incluído, o estudo precisava avaliar terapia aprovada para HAP e os riscos de morbidade e mortalidade a longo prazo ou o teste de caminhada de 6 minutos. Para um registro ser incluído, as taxas de sobrevida deveriam estar relatadas.

Os autores encontraram onze ECRs (total de 4.329 pacientes; 1.267 com HAP-DTC) e 19 registros (total de 9.739 pacientes; 4.008 com HAP-DTC) A terapia em investigação nestes estudos resultou em uma redução de 36% no risco de morbidade clínica/mortalidade na população geral de HAP (HR de 0,64, IC 95% 0,54 a 0,75; P <0,001) e na HAP-DTC (HR de 0,64, IC 95% 0,51 a 0,81; P <0,001) em comparação com os indivíduos controle. Houve uma melhora do teste de caminhada de 6 minutos em todos os grupos, quando este desfecho foi relatado.

A taxa de sobrevivência realmente foi menor em pacientes com HAP-DTC em comparação com todos os pacientes com HAP (taxa de sobrevivência de 62%, IC95% 57 a 67% versus 72%, IC95% 69 a 75% em 3 anos). Interessantemente, a taxa de sobrevivência em pacientes com HAP-DTC tratados principalmente após 2010 foi maior do que naqueles tratados antes de 2010 (taxa de sobrevivência de 73%, IC95% de 62 a 81% versus 65%, IC95% de 59 a 71% em 3 anos).

Os autores concluem que a terapia moderna fornece uma redução semelhante no risco de morbidade/mortalidade em pacientes com HAP-DTC, quando comparada à população geral com HAP. O risco de morte ainda é maior em pacientes com HAP-DTC do que naqueles com HAP em geral. Por outro lado, a sobrevida melhorou nos últimos 10 anos, o que pode estar relacionado ao aumento da triagem e ou novas abordagens de tratamento.

O caminho ainda é longo, pois muitos pacientes com HAP-DTC ainda vão apresentar desfecho ruim por falência do ventrículo direito. Por isso, o diagnóstico precoce, o tratamento agressivo (com terapia combinada) e continuar a incluir pacientes com DTC em ensaios randomizados são passos fundamentais.

Khanna D *et al.* **Long-Term Outcomes in Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension In the Modern Treatment Era.** *Arthritis & Rheumatology* Vol. 73, No. 5, May 2021, pp 837–847



Parece reprise, mas não é: uma nova forma de avaliar o uso da hidroxicloroquina nos pacientes com lúpus

Usada há mais de 50 anos no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES), a hidroxicloroquina (HCQ) é uma importante medicação para os reumatologistas, aliada com múltiplos benefícios, incluindo: melhora da atividade da doença e diminuição do risco de recorrência de atividade, redução de danos, diminuição do risco de eventos trombóticos, efeitos sobre o perfil lipídico e glicêmico, diminuição da morbimortalidade materno-fetal, melhora da ação do micofenolato, diminuição do risco de infecções e efeito na sobrevida dos pacientes.

Recentemente, tem sido preconizada a dose de 5mg/kg/dia como mais segura, principalmente no que se refere ao risco de eventos adversos oculares. Entretanto, não se tem certeza se esta dose também corresponde a todos os benefícios da medicação.

Em estudo recente os níveis de HCQ foram avaliados em sangue total através de espectrometria de massa em 739 pacientes. Destes, 38 (5,1%) apresentaram um fenômeno trombótico. A hidroxicloroquinemia foi menor em pacientes que desenvolveram trombose (720 ± 489 ng/mL vs. 935 ± 580 ng/mL; $p = 0,025$). Houve redução do risco de trombose de 13% para cada 200 ng/mL de aumento recente no nível sanguíneo da HCQ (RR 0,87; IC 95% 0,78-0,98; $p = 0,025$) e de 13% para o nível sanguíneo médio de HCQ (RR 0,87; IC 95% 0,76-1,00; $p = 0,056$). Além disso, naqueles pacientes com níveis sanguíneos médios de HCQ ≥ 1.068 ng/mL, houve diminuição de 69% para o risco de eventos trombóticos quando comparado com aqueles com níveis abaixo de 648 ng/mL (RR 0,31; IC 95% 0,11-0,86; $p = 0,024$), mesmo após ajustes para fatores de confusão (RR 0,34; IC 95% 0,12-0,94; $p = 0,037$).

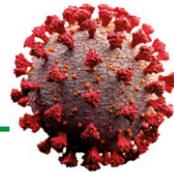
Vale ressaltar que neste estudo foram avaliados apenas os níveis de hidroxicloroquinemia e trombozes, não sendo possível prever qual o nível ideal de hidroxicloroquinemia para que se tenham os efeitos pleiotrópicos benéficos da medicação.

Por outro lado, a avaliação da hidroxicloroquinemia pode permitir estratégias de dosagem personalizadas de HCQ, com estabelecimento de níveis terapêuticos e de toxicidade na prática clínica diária. Tais estratégias poderiam evitar a redução empírica da dose da medicação com eventual prejuízo da eficácia. Além disso, a monitorização sérica da medicação pode ser um importante aliado na avaliação da adesão do paciente.

Petri M *et al.*

Association of Higher Hydroxychloroquine Blood Levels With Reduced Thrombosis Risk in Systemic Lupus Erythematosus.

Arthritis Rheumatol 2021;73(6):997-1004.



Anticorpos antifosfolípides: fenômeno ou epifenômeno na Covid-19?

Os reumatologistas permanecem atentos à Covid-19. Mesmo após centenas de publicações científicas, os fenômenos autoimunes e eventos trombóticos associados à Covid-19 no contexto da inflamação sistêmica e desregulação imune ainda são objeto de pesquisas e pairam na imaginação daqueles que trabalham diuturnamente em busca de melhores desfechos para a doença. Estudos recentes que avaliaram o afeito do uso de anticoagulantes no desfecho da Covid-19, como o estudo ACTION, não encontraram o benefício inicialmente aventado para esta terapêutica.

Ainda no início da pandemia, foram publicados relatos e séries de casos com fenômenos trombóticos possivelmente associados à presença de anticorpos antifosfolípides (aPL). Por outro lado, esses mesmos anticorpos também são descritos como epifenômenos em diversas outras doenças infecciosas, como hanseníase, HIV e hepatites crônicas. Pacientes críticos também apresentam maior risco de fenômenos tromboembólicos. Estes achados nem sempre estão relacionados à presença da síndrome antifosfolípide.

Trahtemberg e colaboradores avaliaram a prevalência e potenciais correlações clínicas de aPL (anticardiolipina, anti- β 2glicoproteína I, anti-domínio 1 β 2GPI e anticorpo contra o complexo fosfatidilserina/protrombina) nos dias 0, 1, 3, 5, 7 e 10, e após 10 dias da alta em pacientes admitidos em UTI com insuficiência respiratória aguda com Covid-19 grave e pacientes sem Covid-19 com características clínicas semelhantes. O desfecho primário foi óbito na UTI.

Foram avaliados longitudinalmente 22 pacientes COVID-19 positivos e 20 COVID-19 negativos com média de permanência de 14,1 dias na UTI e 31% de mortalidade, sem diferença na taxa de mortalidade e eventos trombóticos entre os grupos.

Os aPL mais frequentemente detectados foram anticardiolipina IgG (48%) e IgM (21%), com tendência para maior frequência entre os pacientes com COVID-19 (59% vs. 35% e 32% vs. 10%, respectivamente). Apenas um paciente apresentou anticorpo contra o complexo fosfatidilserina/protrombina (grupo Covid-19+). Houve tendência de pior prognóstico naqueles pacientes com anticorpo anticardiolipina IgG, porém, sem significância estatística.

Embora seja estudo prospectivo, algumas limitações importantes como o pequeno número de pacientes incluídos e a não realização do anticorpo anticoagulante lúpico devem ser lembradas. O verdadeiro papel dos aPL no fisiopatogênese e no desfecho da Covid-19 ainda precisa ser mais bem avaliado.

Trahtemberg *et al.*

Anticardiolipin and other antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 positive and negative patients.

Ann Rheum Dis 2021; 0:1–5. doi:10.1136/annrheumdis-2021-22