



EDITORIAL

Que sejamos mais felizes hoje!

Munidos de coragem para enfrentar momentos difíceis e sabedoria para transformar os desafios em aprendizado, iniciamos o ano novo com a esperança incorrigível de um torcedor de time de futebol. Acreditamos até o 45º minuto do segundo tempo que o sucesso será alcançado.

Mais que acreditar, nos esforçamos e dedicamos de modo honesto toda a nossa energia para alcançar a felicidade. Como não conseguimos separar, esse esforço se espalha por todos os aspectos da nossa vida pessoal e profissional e sempre estamos prontos a assumir riscos. No melhor cenário, o esforço vira sucesso e felicidade e, no pior, os nossos erros são transformados em experiência e sabedoria.

Esta primeira edição do RADAR SBR em 2022 mantém seu esforço particular de trazer conhecimento científico com aplicabilidade prática ao reumatologista. Ainda vivendo a pandemia, o tema da Covid-19 mereceu destaque com suas implicações para o manejo do lúpus, o uso de medicamentos e estratégia vacinal na artrite reumatoide e as percepções acerca

do uso da telemedicina. A artrite reumatoide também mereceu atenção com estudos sobre a eficácia de doses ultrabaixas de rituximabe e o efeito da obesidade sobre a resposta a agentes imunobiológicos. O risco cardiovascular e as recentes recomendações para o seu manejo em doenças reumáticas imunomediadas foram abordadas, sem esquecer das questões de ordem prática sobre a descontinuação da hidroxicloroquina em pacientes com lúpus em remissão e o uso do nintedanibe em pacientes com esclerose sistêmica e grave comprometimento pulmonar. O cardápio deste RADAR traz ainda novas interações da reumatologia com a oncologia via inibidores de *check points* e os desfechos clínicos em pacientes com anticorpos antifosfolípides.

Apresentar uma nova edição do nosso RADAR é sempre momento de grande prazer e oportunidade de expressarmos nossa imensa gratidão aos nossos colegas associados. Desejamos a todos um 2022 um POUCO SÁBIO e MUITO FELIZ e que tenham uma boa leitura.

Grande abraço a todos!

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





Diretoria Executiva da SBR

Gestão 2020-2022

Presidente

Ricardo Machado Xavier

Tesoureiro

José Eduardo Martinez

Diretor-científico

Odirlei Monticielo

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

Charlles Heldan 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

- a contato@reumatologia.org.br
- boletimsbr@hotmail.com



www.reumatologia.org.br

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 Giorgio Cesar Emile Baaklin Luis Piva Junior



Suspender ou não suspender o metotrexato, eis a questão! Estudo brasileiro acerca da resposta a vacina anti-Covid-19 em pacientes com artrite reumatóide

A escolha de um artigo para o nosso RADAR

é sempre momento de reflexão: diante de tantas novas informações em ciência básica, clínica e translacional, quais os estudos recentes com potencial impacto sobre a nossa prática do consultório? Nesta primeira edição de 2022 não poderia ficar de fora o estudo do Departamento de Reumatologia da Universidade de São Paulo, publicado no Annals of the Rheumatic Diseases, que avaliou o impacto da suspensão do metotrexato (MTX) após cada dose da vacina Sinovac--CoronaVac sobre a soroconversão de pacientes com artrite reumatóide (AR) em remissão ou baixa atividade de doença. Pacientes com AR e em uso de dose estável de MTX (mínimo de 10 mg/ semana por ao menos quatro semanas), e sem anticorpos anti-SARS-CoV2 no início do estudo, foram randomizados em dois grupos: 1. MTX foi descontinuado temporariamente por duas doses após cada aplicação da vacina, realizadas com 28 dias de intervalo (n=47), e 2. Sem interrupção do MTX (n=55). Os grupos foram homogêneos quanto a características demográficas, clínicas e ao uso das demais medicações, incluindo outras medicações modificadoras do curso de doença (MMCD) sintéticas ou biológicas. Pacientes em uso de rituximabe foram excluídos em virtude do seu conhecido impacto sobre a resposta humoral. Dez dos 47 pacientes do grupo de suspensão do MTX após vacina apresentaram atividade de doença e tiveram que manter a medicação após a segunda dose da vacina. Estes pacientes foram excluídos da análise de soroconversão. mas foram incluídos nas análises de eventos adversos pós-vacinais. A resposta vacinal, avaliada por meio da média geométrica do título de anticorpos anti-SARS-CoV2 após seis semanas



da segunda dose da vacina (D69), foi estatisticamente superior no grupo que suspendeu o MTX quando comparado ao grupo sem interrupção (p=0,019). No D69 não houve diferença entre os grupos quanto aos níveis de anticorpos neutralizantes. Além da continuidade de uso do MTX. outros fatores associados a ausência de soroconversão foram idade acima de 60 anos e uso combinado de leflunomida. Nenhum evento grave foi reportado e não houve diferença entre os grupos quanto a reativação da doença e eventos adversos. O número de participantes ideal pelo cálculo amostral não foi alcançado e deve ser considerado como importante limitação do estudo. Contudo, ainda que não permitam estabelecer recomendações categóricas sobre o manejo dos imunossupressores nesse cenário, os resultados estão alinhados com dados já estabelecidos para outras vacinas, como a anti-influenza. Em pacientes com AR em remissão e que assim desejem, a suspensão temporária do MTX em intervalo sugerido pelo estudo parece trazer benefícios à resposta a vacina anti-Covid-19 e pode ser considerada.

Araujo CSR, Medeiros-Ribeiro AC, Saad CGS. et. al.

Two-week methotrexate discontinuation in patients with rheumatoid arthritis vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine:

a randomised clinical trial.

Ann Rheum Dis. 2022 Feb 22: annrheumdis-2021-221916.

RADAR • SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

março 2022

RADAR • SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

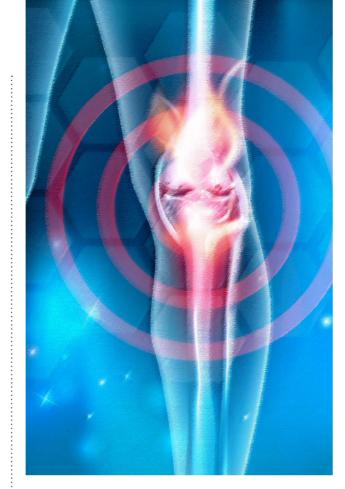


Glicocorticoide intra-articular é seguro e não incrementa risco de progressão da osteoartrite de joelhos

A infiltração intra-articular com glicocorticoide (GC) é uma ferramenta terapêutica muito utilizada no manejo clínico da osteoartrite, embora dados de eficácia e segurança em longo prazo sejam escassos. A preocupação de que a infiltração intra-articular com GC pudesse aumentar o risco de progressão da OA foi levantada por dois estudos observacionais recentes, embora uma clara limitação desses estudos seja o fato de que os indivíduos que recebem injeções de GC não foram comparados com pacientes tratados por esquema comparável. Para circunscrever tal limitação, recente publicação buscou determinar se a injeção intra-articular de GC está associada a aumento da progressão da OA do joelho em comparação com a infiltração com ácido hialurônico (AH). O uso intra-articular do AH tem demonstrado benefício, retardando a progressão da OA e a indicação de artroplastia do joelho.

Dois estudos de coorte observacionais prospectivos com dados sobre intervenções e desfechos em pacientes com ou em risco de desenvolver OA de joelho foram utilizados com objetivo de comparar a progressão radiográfica da OA do joelho e o risco de artroplastia do joelho em pacientes que receberam infiltração intra-articular com GC ou AH. As visitas do estudo foram realizadas em intervalos regulares e incluíram questionários sobre o uso infiltração intra-articular com GC ou AH nos últimos 6 meses e artroplastia total de joelho (ATJ). Radiografias do joelho foram obtidas em cada visita. A progressão radiográfica com base na classificação de Kellgren/Lawrence (K/L), no estreitamento do espaço articular (EEA) ou na largura do espaço articular medial e o uso da ATJ foram os desfechos primários.

Dentre 791 participantes (980 joelhos) com OA de joelho (629 com injeção de GC e 162 com



injeção de AH), as taxas de progressão foram semelhantes entre os grupos para EEA (1,00; IC 95% 0,83-1,21), classificação de K/L (1,03; IC 95% 0,83-1,29), e largura do espaço articular medial (1,03; IC 95% 0,72-1,48). O risco de ATJ foi ligeiramente menor em pacientes que receberam GC intra-articular em comparação com aqueles que receberam AH (taxa de risco 0,75; IC 95% 0,51-1,09).

O risco de progressão da OA atribuído a injecões de GC em estudos anteriores pode refletir a presença de doença mais avançada nos pacientes tratados com infiltração intra-articular de GC. Os autores concluíram que a injeção intra-articular com GC é bastante segura e não se associa a incremento no risco de progressão da AO de joelhos.

Bucci J, Chen X, LaValley M, Nevitt M, et. al. Progression of Knee Osteoarthritis With Use of Intraarticular Glucocorticoids Versus Hyaluronic Acid.

Arthritis Rheumatol. 2022 Feb;74(2):223-226.



Rituximabe na artrite reumatoide: a eficácia dos regimes com doses ultrabaixas é similar ao esquema com doses padrão

Medicamento modificador do curso de doença biológico (MMCDb) aprovado para o tratamento da AR, o rituximabe (RTX) tem como alvo a proteína CD20, que é expressa principalmente na superfície das células B. O esquema aprovado é de duas doses de 1.000 mg (dose alta) a cada 6 meses; no entanto, metade dessa dose também foi considerada eficaz. Na prática clínica duas doses de 500 mg ou uma dose de 1000 mg (dose baixa padrão) são frequentemente utilizadas.

O estudo controlado randomizado REDO (REtreatment with Rituximab in RhEumatoid artrite: Disease Outcome after Dose Optimization) avaliou a diferença de eficácia entre RTX em dose baixa padrão (1000 mg) e duas dosagens ultrabaixas (500 mg e 200 mg) para o tratamento de pacientes com AR que responderam bem às doses padrão de RTX. Os resultados mostraram que, embora as doses ultrabaixas de RTX sejam eficazes para a maioria dos pacientes, a não inferioridade entre os esquemas terapêuticos só pode ser demonstrada no modelo intenção de tratar, não na análise primária por protocolo. Uma incidência significativamente menor de infecções foi observada com doses ultrabaixas de RTX em comparação com a dose padrão, ressaltando ainda mais os benefícios potenciais do esquema em dose ultrabaixa.

Em novo estudo recentemente publicado, uma análise secundária pré-planejada dos dados do estudo REDO confirmou a eficácia similar para doses baixas (1000 mg) e ultrabaixas de rituximabe (500 mg e 200 mg) em comparação a doses padrão em pacientes com artrite reumatoide. Para 140 pacientes com AR do estudo REDO, as diferenças nos níveis séricos de RTX, concentrações de anticorpo anti-RTX e contagem de cé-

lulas B foram examinadas no início do estudo e após 3 e 6 meses. A resposta ao tratamento foi definida como ausência de exacerbação da doença e nenhuma injeção extra de RTX ou mais que uma injeção de glicocorticoide durante o sequimento.

Os autores observaram que doses mais baixas de RTX resultaram em níveis séricos mais baixos do medicamento, mas não afetaram significativamente os níveis de anticorpos anti-R-TX ou a contagem de células B. Ausência de resposta foi observada em apenas 3 (10,7%), 12 (20,7%) e 7 (13,0%) pacientes que receberam doses de RTX de 1000 mg, 500 mg e 200 mg, respectivamente. Os níveis séricos de RTX, anticorpo anti-RTX, contagem de células B e as características do paciente, da doença e do tratamento não foram preditivos de resposta ao RTX em doses ultrabaixas.

Apoiados por esses achados, os autores concluíram que o tratamento continuado com 500 ou 200 mg de RTX é similarmente eficaz a uma dosagem de 1.000 mg em pacientes com AR que estão respondendo bem ao medicamento. A ausência de relação dose-resposta sugere que doses ainda mais baixas de RTX podem ser eficazes nesses pacientes.

Maike H M Wientjes, Titia M G Gijzen, Nathan den Broeder, et. al. Drug levels, anti-drug antibodies and B-cell counts were not predictive of response in rheumatoid arthritis patients on (ultra-)low-dose rituximab.

Rheumatology, 2022; https://doi.org/10.1093/rheumatology.

Verhoef LD, Thurlings RM, van der Laan WH et. al. Ultra-low dose of rituximab for continued treatment of rheumatoid arthritis (REDO study): a randomized controlled non-inferiority trial. Lancet Rheumatol 2019; 1:145-53.

RADAR · SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA marco 2022 março 2022







Telemedicina na reumatologia: algumas percepções de pacientes e profissionais de saúde

Nesses últimos dois anos houve inegável avanço da telemedicina, atrelado à necessidade de manutenção do acompanhamento médico dos pacientes com doenças crônicas e suas intercorrências agudas em meio à fase mais difícil da pandemia de Covid-19. Em estudo recente, Sloan et al. publicaram dados obtidos por meio de questionários em 1340 pacientes com doenças reumatológicas e 111 profissionais de saúde envolvidos na assistência desses pacientes na Inglaterra. Alguns pacientes (n=31) e médicos (n=29) foram entrevistados pessoalmente. Cinco domínios foram avaliados: efeito da telemedicina sobre a relação médico-paciente; prejuízo da acurácia na avaliação do paciente; conveniência, tecnologia e considerações logísticas; barreiras para uma telemedicina segura e efetiva e por fim, redução de custos, necessidade clínica e escolha do paciente. As diversas percepções, tanto de pacientes quanto dos profissionais de saúde, com vários dados subjetivos coletados durante as entrevistas são muito ricas e justificam a leitura do estudo.

Significativamente mais profissionais da saúde (90%) que pacientes (69%) sentiram que a telemedicina foi inferior às consultas presenciais para a construção de relações de confiança. Contudo, uma relação médico-paciente já estabelecida foi

considerada protetora para as limitações impostas pela assistência remota. Outro dado que chama muita a atenção é que 86% dos pacientes e 93% dos profissionais de saúde consideraram que houve prejuízo da acurácia nas avaliações por telemedicina, particularmente em virtude das limitações do exame físico nesta modalidade de assistência. Em contrapartida, mais de 60% dos pacientes e profissionais consideraram que a telemedicina foi mais conveniente que as consultas presenciais, além de mais seguras e com redução de tempo e custos. Um ponto muito importante e talvez não tão valorizado pelo estudo é que as ligações telefônicas foram uma forma frequente de interação entre médicos e pacientes, o que pode ter influenciado as percepções acerca dos desfechos avaliados. Aparentemente desfavoráveis, esses dados não invalidam a telemedicina. Em contrário, eles dão suporte a sua implementação e apontam para questões a serem consideradas para que a telemedicina seja resolutiva e satisfatória para todos os envolvidos:

- 1. O ponto crucial é o direito de escolha do paciente e do profissional. A telemedicina deve ser uma opção, e não o único meio de assistência definido pelos gestores em saúde;
- 2. A interação por meio de vídeo-chamada parece trazer mais segurança e mais efetiva para obtenção de dados clínicos que a ligação telefônica:
- 3. A telemedicina pode gerar demandas extraordinárias de tempo para prescrições médicas, relatórios, solicitação de exames e resposta a e-mails. Isso deve ser contabilizado nas agendas e na remuneração dos profissionais.

Sloan M, Lever E, Harwood R, et. al.

F. Telemedicine in rheumatology:

A mixed methods study exploring
acceptability, preferences and experiences
among patients and clinicians.

Rheumatology (Oxford). 2021 Oct 26:keab796.

Nintedanibe na doença intersticial pulmonar da esclerose sistêmica: há diferença de eficácia em subgrupos com fatores de risco para progressão?

Apesar de naturalmente habituado com o sequimento e tratamento da doença intersticial pulmonar (DIP) no contexto da esclerose sistêmica (ES), o reumatologista ainda demonstra inegável apreensão frente a casos com maior comprometimento da função pulmonar. Recentemente, o nintedanibe foi incorporado ao arsenal terapêutico da DPI, preferencialmente associado a imunossupressores, como o micofenolato de sódio, com o intuito de desacelerar a perda de capacidade pulmonar em pacientes com a forma fibrosante progressiva. Em março de 2022 foram publicadas no Arthritis and Rheumatology algumas subanálises do SENCIS, ensaio clínico que avaliou a eficácia e segurança do nintedanibe. Nesta subanálise, a resposta ao ninteda-



nibe foi diferente em grupos com maior risco para DIP (anticorpo anti-SCI-70 positivo, escore cutâneo de Rodnan acima de 18 e forma difusa da doença). A redução da queda de capacidade vital forçada com nintedanibe foi numericamente maior em pacientes anti-SCI-70 negativos, embora sem diferença estatística quando comparada aos pacientes anti-SCI-70 positivos. Pacientes com escore cutâneo acima de 18 e aqueles com a forma difusa também tiveram redução da CVF similar aos pacientes com escore cutâneo menor que 18 e com a forma limitada. Ainda que biomarcadores com desempenho ótimo para predizer o risco de progressão da DIP na ES não estejam disponíveis, os resultados do estudo parecem indicar que o nintedanibe desacelera a progressão da doença pulmonar mesmo em pacientes considerados de major risco.

Kuwana M, Allanore Y, Denton CP, et. al.
Nintedanib in Patients With Systemic
Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease:
Subgroup Analyses by Autoantibody Status
and Modified Rodnan Skin Thickness Score.
Arthritis Rheumatol. 2022 Mar;74(3):518-526.

Eventos autoimunes reumáticos com o tratamento de inibidores de *checkpoints*: é possível prever?

A imunoterapia baseada no bloqueio de checkpoints como o PD-1 e o CTLA-4 revolucionou o tratamento do câncer, particularmente em doenças como o melanoma metastático. Dado o mecanismo de ação, reações imunes foram precocemente observadas com esses agentes. Muitas destas reações são semelhantes a doenças reumáticas e são denominados eventos adversos reumáticos imunomediados (EARIM).

Estudo recente teve por objetivo identificar preditores de EARIM em pacientes com câncer em tratamento com inibidores de *checkpoint* (ICI).

RADAR • SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

março 2022

março 2022

RADAR • SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

Em desenho caso-controle envolvendo pacientes de dois hospitais de Boston entre 2011 e 2020, os autores investigaram a presença de EARIM em prontuários de pacientes avaliados por reumatologistas ou pacientes para os quais foram prescritas drogas imunomoduladoras não glicocorticoides depois do início dos ICI. Pacientes que não apresentaram EARIM, sem doença reumática prévia, sem avaliação clínica por reumatologista, sem uso de imunomodulador ou glicocorticoide sistêmico e que sobreviveram por pelo menos 6 meses após início dos ICI foram utilizados como controles.

Os EARIM incluíram artrite, artralgia (sem sinovite documentada), síndrome polimialgia reumática-símile, miosite, mialgia (sem evidência de miosite), vasculite, sarcoidose, síndrome sicca, dermatomiosite e serosite. Análise de regressão logística foi usada para definir preditores de EARIM e estimar as razões de chance (ORs).

Um total de 8.028 pacientes com uso de ICI foram identificados (média de idade 65,5 anos, 43,1% do sexo feminino, 31,8% com câncer de pulmão). Após o início do ICI, 404 pacientes (5,0%) foram avaliados por reumatologistas e 475 pacientes (5,9%) receberam droga imunomoduladora para tratar evento adverso imunomediado. Um total de 226 (2,8%) EARIM foram confirmados (a artrite foi o mais comum com 118 casos novos). As doenças reumáticas (pré-existentes ou EARIM) foram indicação comum para o uso de drogas imunomoduladoras (27,9%). Novos EARIM foram razão para início de imunomoduladores mais comum do que flares de doenças reumáticas previamente existentes. Após os glicocorticoides, as medicações mais utilizadas foram infliximabe e micofenolato.

Na comparação com 2.312 controles sem EARIM, os preditores de EARIM identificados incluíram: melanoma (OR 4,06 [IC 95% 2,54–6,51]) e câncer geniturinário (OR 2,22 [IC 95% 1,39–3,54]) quando comparados a pacientes com câncer de pulmão; tratamento combinado



com ICI (OR 2,35 [IC 95% 1,48–3,74]) em comparação a pacientes que receberam monoterapia com inibidor de PD-1; doença autoimune prévia (OR 2,04 [IC 95% 1,45–2,85]) e uso recente de glicocorticoide (OR 2,13 [IC 95% 1,51–2,98]).

Com o uso de ICI cada vez mais frequente, precoce e em major número de indicações na oncologia, o reumatologista será chamado a avaliar esses pacientes com maior frequência. A tendência atual é o uso combinado de ICI, cenário que este e outros estudos apontam como de maior risco para o desenvolvimento de EARIM. Uma vez que a terapia combinada com ICI é também muito utilizada nas neoplasias mais associadas com EARIM. como o melanoma e o câncer geniturinário, uma maior colaboração entre reumatologistas e oncologistas é esperada. Mais estudos serão necessários para estabelecer a eficácia dos imunomoduladores no tratamento dos EARIM e o seu impacto sobre a progressão do câncer e a sobrevida.

Cunningham-Bussel A, Wang J, Prisco LC, et. al.
Predictors of Rheumatic Immune-Related
Adverse Events and De Novo Inflammatory
Arthritis After Immune Checkpoint
Inhibitor Treatment for Cancer.

Arthritis Rheumatol. 2022 Mar;74(3):527-540.

Índice de massa corporal e a resposta aos anti-TNFs na artrite reumatoide: os dois extremos são ruins!

A obesidade é uma comorbidade comum em pacientes com doenças reumáticas, incluindo a artrite reumatoide (AR). A obesidade pode influenciar os sintomas da AR por mecanismos diversos que incluem a associação com a osteoartrite e a dor de origem central. A má resposta ao tratamento da AR em pacientes obesos, reportada em vários estudos, pode estar relacionada a vias inflamatórias ou autoimunes. As evidências disponíveis não permitem estabelecer relação entre a obesidade e um fenótipo de doença refratária, nem que a presença da obesidade deva modificar a escolha da terapia na AR.

Um estudo recente utilizou o banco de dados CorEvitas (previamente CORRONA) e avaliou três desfechos clínicos com base no *Clinical Disease Activity Index (CDAI)* após 6 meses do início da terapia: 1. Obtenção de baixa atividade de doença, 2. Variação de CDAI com pelo menos uma diferença mínima clinicamente importante (DMCI), e 3. Variação absoluta do CDAI. Análises de regressão linear e logística foram usadas para avaliar associações entre o índice de massa corporal (IMC) e resposta ao tratamento categorizado em classes de medicamentos, ajustando-se para confundidores.

A amostra incluiu 2.891 pacientes que inicia-



ram anti-TNFs e 3.010 que iniciaram medicações não-anti-TNFs. Pacientes com obesidade grave apresentaram menores chances de atingir baixa atividade de doença ou DMCI e menos melhora no CDAI. Baixo IMC também foi associado a menores taxas de resposta ao tratamento em modelos ajustados, incluindo menores chances de atingir baixa atividade de doença [OR (95% CI): 0,32 (0,15,0,71) p=0,005]. Análises estratificadas entre pacientes com uso de anti-TNFs e aqueles recebendo agentes não-anti-TNFs não demonstraram diferenças nas taxas de resposta clínica quando categorizados pelo IMC.

Taxas de resposta ao tratamento mais baixas foram observadas para pacientes obesos e com baixo peso, sem diferença entre agentes anti-T-NF e não-anti-TNF quanto a categorias de IMC. Esses achados são importantes e contradizem estudos anteriores que sugeriam que os anti-T-NFs teriam menor eficácia em pacientes obesos, especialmente os anti-TNFs sem possibilidade de ajuste de dose. O presente estudo demonstra que o IMC não serve com um bom guia para a escolha do agente farmacológico em pacientes com AR. Na verdade, os pacientes obesos apresentam pior resposta a uma gama de agentes quando comparado a indivíduos eutróficos.

Apesar de muito interessante, a pior resposta ao tratamento em pacientes com baixo IMC não chega a ser inédita. Baixo IMC tem sido associado a desfechos ruins na AR, como maior progressão radiológica, mortalidade precoce e menor taxa de retenção para medicamentos biológicos e sintéticos convencionais. É provável que os pacientes mais magros apresentassem doença mais agressiva, com caquexia e sarcopenia associadas, mas isso não foi apontado no estudo.

Baker JF, Reed G, Poudel DR, et. al.

Obesity and Response to Advanced
Therapies in Rheumatoid Arthritis.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Feb 10. doi: 10.1002/acr.24867.

RADAR • SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

março 2022

março 2022

RADAR • SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA



SAF – as evidências começam a se fortalecer a partir de registros internacionais

A avaliação de pacientes com a síndrome antifosfolípide (SAF) ou com testes laboratoriais relacionados é sempre um desafio para o reumatologista. Cada paciente parece comportar-se de uma maneira peculiar. Além das manifestações clássicas com eventos trombóticos e obstétricos, muitos pacientes apresentam manifestações "não-critérios" como trombocitopenia, anemia hemolítica imune, livedo reticular, nefropatia, doença valvar cardíaca, disfunção cognitiva e úlceras cutâneas. Além disso, a SAF pode acontecer de forma primária ou secundária a outras doenças autoimunes, especialmente o lúpus eritematoso sistêmico.

O registro Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION) foi criado para avaliar e acompanhar o curso natural de pacientes com testes laboratoriais positivos para SAF (aPLs), com ou sem doenças autoimunes associadas. Um estudo recente descreve as características dos pacientes deste registro no início do seguimento.

Foram avaliadas as características sociodemográficas e aquelas relacionadas aos aPLs (critérios de classificação SAF e "não critérios") dos pacientes no geral e categorizados em cinco subgrupos (aPL-positivos sem SAF, SAF em geral, apenas SAF trombótico, apenas SAF obstétrico e pacientes com SAF trombótica e obstétrica). Anticoagulante lúpico (LAC), anticorpos anticardiolipina (aCLs) e anti-β2-glicoproteína I (anti-β2GPI) foram os aPLs avaliados e categorizados por positividade (somente LAC, aPL simples, dupla e tripla positividade).

Os 804 pacientes aPL-positivos avaliados apresentavam média de idade de 45 ± 13 anos, 74% eram mulheres e 68% eram brancos. Cerca de 36% dos pacientes tinham outras doenças autoimunes sistêmicas. Dentre os 804 pacien-

tes aPL-positivos, 80% foram classificados como tendo SAF (com 55% com SAF trombótica, 9% SAF obstétrica e 15% com SAF trombótica e obstétrica). Na coorte geral, 71% apresentaram trombose vascular, 50% tinham história de doença obstétrica e 56% apresentaram pelo menos uma manifestação "não-critério" (mais comumente a trombocitopenia e lesões de substância branca cerebral). As manifestações "não critério" também apareceram mais no grupo com SAF trombótica e obstétrica, quando comparado com os grupos com apenas um tipo de manifestação.

Entre pacientes com dados disponíveis para os três aPLs (n = 660), 42% eram triplo aPL-positivos. Os subgrupos aPL-positivos simples, duplos e triplos apresentaram resultados semelhantes com relação a frequência de eventos vasculares, obstétricos e não-critérios, entretanto esses eventos foram menos comuns no subgrupo com aPL único, especialmente em pacientes positivos apenas para aCL ou para anti-β2GPI.

O estudo demonstra a heterogeneidade das manifestações clínicas relacionadas a aPLs e os perfis laboratoriais em uma coorte internacional multicêntrica. Cerca de um quinto dos pacientes do registro não preenchia critérios para a classificação da SAF. Dentro da positividade a um único aPL, o LAC pode ser o maior contribuinte para eventos clínicos e o principal componente do famoso grupo triplo-positivo. Análises prospectivas futuras, usando testes padronizados para aPLs, poderão ajudar a esclarecer melhor os perfis e a estratificação de risco destes pacientes.

Sevim E, Zisa D, Andrade D, et. al.
Characteristics of Patients With
Antiphospholipid Antibody Positivity in the
APS ACTION International Clinical Database
and Repository.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Feb;74(2):324-335.



Manter, diminuir ou suspender a hidroxicloroquina após controle da atividade do lúpus: quem nunca se perguntou?

Que a hidroxicloroquina (HQC) é importante para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES) não resta dúvida. Seus efeitos pleiotrópicos levam a diversos benefícios na doença. Por outro lado, na prática clínica, é frequente o questionamento de pacientes acerca da necessidade de manter o uso da medicação por longo período, especialmente quando a doença está sob controle.

Com o objetivo de avaliar o risco de reativação do LES após redução ou descontinuação versus manutenção da HCQ em pacientes com LES, dados prospectivos da coorte multicêntrica do *SLICC* (Lupus International Collaborating Clinics) foram recentemente analisados. A análise incluiu a estimativa do tempo para o primeiro flare, definido como a necessidade de aumento subsequente da terapia, aumento maior ou igual a 4 pontos no SLEDAI-2K ou hospitalização devido ao LES.

Foram avaliados 1.460 pacientes (90% mulhe-



res). O HR ajustado para o primeiro *flare* de LES foi de 1,20 (95% IC: 1,04 a 1,38) e 1,56 (95% IC: 1,31 a 1,86) para os grupos com redução e descontinuação quando comparados a manutenção da HCQ, respectivamente. Pacientes com baixo nível educacional apresentaram maior risco de *flare* após a descontinuação da HCQ com HR ajustado de 1,43 (95% IC: 1,09 a 1,87). O uso de prednisona no início do estudo foi associado a incremento de 1,5 vez no risco de exacerbação em todos os subgrupos.

O estudo sugere cautela na redução da dose ou descontinuação da HCQ em pacientes com LES, mesmo quando em remissão. Especial atenção deve ser reservada para pacientes com menor escolaridade. Decisões sobre manter, reduzir ou parar a HCQ devem ser baseadas no perfil do paciente e na atividade da doença, assim como no risco de eventos adversos da HCQ, especialmente após uso prolongado.

Almeida-Brasil CC, Hanly JG, Urowitz M, et. al. Flares after hydroxychloroquine reduction or discontinuation: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort.

Ann Rheum Dis. 2022 Mar;81(3):370-378.

Mantendo atenção e cuidados com os pacientes com Lúpus durante a pandemia pela COVID-19

Durante a pandemia de COVID-19, os pacientes com doenças reumáticas imunomediadas, especialmente o lúpus eritematoso sistêmico (LES), foram motivo de grande preocupação e os desfechos da COVID-19 em pacientes com LES ainda são um ponto de grande interesse. O *Global Rheumatology Alliance* (C19-GRA), registro global multicêntrico avaliou variáveis associadas a desfechos mais graves em pessoas com LES e COVID-19.

RADAR • SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

março 2022

RADAR • SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA



9

Foram incluídas pessoas com LES e COVID-19 no período de março de 2020 a junho de 2021. Os desfechos principais foram definidos como: 1. não hospitalizado, 2. hospitalizado sem necessidade de suplementação de oxigênio, 3. hospitalizado com necessidade de ventilação ou suplementação de oxigênio e 4. óbito. Modelo de regressão logística multivariada foi utilizado para avaliar a relação entre a gravidade da COVID-19 e as características demográficas, perfil de comorbidades, uso de medicamentos e atividade da doença.

Foram incluídas 1606 pessoas com LES. Na análise multivariada, a idade mais avançada (OR 1,03; IC 95% 1,02 a 1,04), sexo masculino (1,50; IC 95% 1,01 a 2,23), dose de prednisona (1-5 mg/dia: 1,86; IC 95% 1,20 a 2,66; 6-9 mg/dia: 2,47; IC 95% 1,24 a 4,86; ≥10 mg/dia: 1,95; IC 95% 1,27 a 2,99), ausência de tratamento atual (1,80; IC 95% 1,17 a 2,75), presença de comorbidades (por exemplo, doença renal: 3,51; IC 95% 2,42 a 5,09; doença cardiovascular/hipertensão: 1,69; IC 95% 1,25 a 2,29) e atividade de doença moderada ou alta versus remissão (1,61; IC 95% 1,02 a 2,54 e 3,94; IC 95% 2,11 a 7,34, respectivamente) foram associadas a desfechos mais graves da COVID-19. Em modelos ajustados para idade e sexo, o uso de micofenolato, rituximabe e ciclofosfamida foi associado a piores desfechos quando comparado com a hidroxicloroquina.

Dados de registros, especialmente internacionais e multicêntricos, nos auxiliam na vida real a transpor condutas para a prática clínica. Desfechos mais graves da COVID-19 em pessoas com LES são em grande parte impulsionados por fatores demográficos, comorbidades e ausência de tratamento ou atividade do LES. Pacientes em uso de glicocorticoides também apresentaram desfechos mais graves.

Vale ressaltar mais uma vez a importante participação da Sociedade Brasileira de Reumatologia e dos reumatologistas do nosso país na inclusão de pacientes para este estudo. Parabéns à reumatologia brasileira, sempre muito bem representada!

Ugarte-Gil MF, Alarcón GS, Izadi Z, et. al.
Characteristics associated with poor
COVID-19 outcomes in individuals with
systemic lupus erythematosus: data from the
COVID-19 Global Rheumatology Alliance.
Ann Rheum Dis. 2022 Feb 16:annrheumdis2021-221636, doi: 10.1136/annrheumdis-

2021-221636.

Esquecer de avaliar o risco cardiovascular nas doenças reumáticas? Jamais!

Com etiopatogenia, fatores de risco, manifestações clínicas e tratamentos distintos, as mais de 100 doenças reumáticas descritas representam um grande desafio na prática clínica. Algumas destas doenças podem apresentar manifestações heterogêneas e pleomórficas com acometimento de diversos órgãos e sistemas. O sistema cardiovascular é frequentemente envolvido, seja através de lesão cardíaca direta (endocárdio, miocárdio, pericárdio ou sistema de condução) ou através do aumento do risco cardiovascular com o desenvolvimento da aterosclerose precoce.

A aterosclerose, reconhecida como uma doença inflamatória, é ponto comum entre diversas doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) e importante fator de morbimortalidade, especialmente no lúpus eritematoso sistêmico (LES), na artrite reumatoide (AR) e nas espondiloartrites (EpA). A maior frequência de aterosclerose nestas doenças não é atribuída apenas aos fatores de risco cardiovascular tradicionais, mas também é resultado da desregulação imune e do processo inflamatório crônico persistente. Somados, estes aspectos contribuem de forma importante para a maior frequência e precocidade da doença cardiovascular nestes pacientes, cenário

eventualmente comparável ao de pacientes com diabetes mellitus.

Recentemente, o EULAR publicou recomendações para o manejo do risco cardiovascular em pacientes com gota, vasculite, esclerose sistêmica (ES), miosites, doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), síndrome de Sjögren (SS), LES e síndrome antifosfolípide (SAF). As recomendações são o resultado de uma força-tarefa multidisciplinar e são baseadas em revisões sistemáticas da literatura e opinião de especialistas.

Quatro princípios gerais das recomendações enfatizam a necessidade da avaliação regular, do gerenciamento dos fatores de risco modificáveis e da educação do paciente. Dezenove recomendações (onze para gota, vasculite, ES, DMTC, miosite, SS; oito para LES, SAF) foram desenvolvidas incluindo três tópicos: (1) ferramentas de mensuração do risco cardiovascular; (2) intervenções para fatores tradicionais de risco cardiovascular e (3) intervenções nos fatores de risco cardiovascular relacionados à doença de base.



O uso de ferramentas genéricas para avaliação do risco cardiovascular é recomendado em virtude da falta de ferramentas específicas para pacientes com doenças reumáticas. Os diuréticos devem ser evitados na gota e os betabloqueadores na ES. A meta da pressão arterial deve ser inferior a 130/80 mmHg no LES. O manejo da dislipidemia deve seguir as diretrizes recomendadas para a população geral, e o uso de antiplaquetários no LES, SAF e vasculite de grandes vasos deve seguir as recomendações previamente publicadas pelo EULAR. Na gota, o alvo para o ácido úrico sérico deve ser abaixo de 6 mg/dL. Os glicocorticoides devem ser sempre utilizados na menor dose e pelo menor tempo possível. O controle adequado da atividade da doença é fundamental para minimizar o risco cardiovascular nas DRIMs. A hidroxicloroquina é recomendada no LES porque também pode reduzir o risco cardiovascular, enquanto nenhum tratamento imunossupressor específico no LES ou terapia redutora de urato na gota foi associado à redução do risco cardiovascular.

Reconhecer as DRIM como um grupo de risco para doença cardiovascular é uma oportunidade para conduzir o manejo adequado, incluindo não apenas o controle rígido da atividade da doença, mas também e obrigatoriamente o gerenciamento dos fatores tradicionais de risco cardiovascular. Embora sem grandes novidades, estas recomendações orientam a prática clínica, enquanto pesquisas futuras são aguardadas para melhorar o manejo do risco cardiovascular em pacientes com doenças reumáticas.

Drosos GC, Vedder D, Houben E, et. al. **EULAR** recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome.

Ann Rheum Dis. 2022 Feb 2:annrheumdis-2021-221733.

RADAR • SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

março 2022

RADAR • SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

