



# RADAR

Nº 24 • ANO 5  
junho 2022

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA



Sociedade Brasileira de  
**Reumatologia**

EDITORIAL

## Retomando um mundo em reinvenção

Quase nos encaminhando para o segundo semestre, somos surpreendidos por um mundo em reinvenção. Os valores testados em tempos de distanciamento são agora revisitados no momento em que o mundo se abre, os eventos presenciais se reiniciam e, como numa primavera há muito esperada, adentramos ansiosos a aurora de um tempo novo. Otimistas incorrigíveis, o time do RADAR SBR saúda alegremente a todos e apresenta a sua mais nova edição, sempre atenta ao que a literatura especializada da nossa área de conhecimento pode nos oferecer em inovação e melhor cuidado ao paciente com doenças reumáticas.



A edição está repleta de temas da terapêutica aplicada em reumatologia com novos desenvolvimentos em estratégia de descontinuação do tratamento de manutenção na nefrite lúpica, o sempre discutido lugar do glicocorticoide no manejo da artrite reumatoide, o potencial do bloqueio da IL-6 na polimialgia reumática, bem como uma interessante revisão sistemática acerca do uso dos derivados da cannabis no manejo da dor crônica. Trazemos ainda uma rápida revisão dos achados do estudo ORAL Surveillance e suas implicações práticas, além das mais recentes diretrizes do EULAR sobre o rastreamento e gerenciamento do risco cardiovascular nas doenças reumáticas e musculoesqueléticas. A agenda ainda se completa com temas que vieram para ficar como a telemedicina e seu uso na reumatologia.

Esperamos que seja uma leitura agradável e que possamos nos encontrar brevemente. Presencialmente, de preferência.

Grande abraço a todos!

**Charles Heldan de Moura Castro**

**Edgard Torres dos Reis Neto**

**Eduardo dos Santos Paiva**

**Thauana Luiza de Oliveira**

**Diretoria Executiva da SBR**

Gestão 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**

Nízio 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](http://www.reumatologia.org.br)@ [contato@reumatologia.org.br](mailto:contato@reumatologia.org.br)@ [boletimsbr@hotmail.com](mailto:boletimsbr@hotmail.com)[www.reumatologia.org.br](http://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



## **Biópsia líquida: e se a informação da biópsia renal puder vir através do exame de urina?**

A nefrite lúpica pode ocorrer em até 60% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e o seu diagnóstico é um desafio, uma vez que a biópsia renal nem sempre é disponível e muitas vezes há contraindicações para sua realização. Imagine se um dia pudermos substituir a biópsia renal por um exame de urina capaz de fornecer informações acerca da classe histológica, grau de atividade e cronicidade glomerular e intersticial e, além disso, permitir avaliar se o tratamento instituído está sendo eficaz.

Embora ainda não seja uma verdade, talvez estejamos cada vez mais próximo desse sonho na prática clínica. Apresentado no último congresso do ACR, os achados de um estudo longitudinal multicêntrico com avaliação de novos

biomarcadores através de proteômica urinária em pacientes com nefrite lúpica foi recentemente publicado. Cerca de 1.000 proteínas urinárias em 30 pacientes com nefrite lúpica no momento do diagnóstico feito por biópsia renal e após 3, 6 e 12 meses foram quantificadas. Também foi realizada a expressão intrarrenal de biomarcadores através de transcriptômica de célula única em material de biópsia renal.

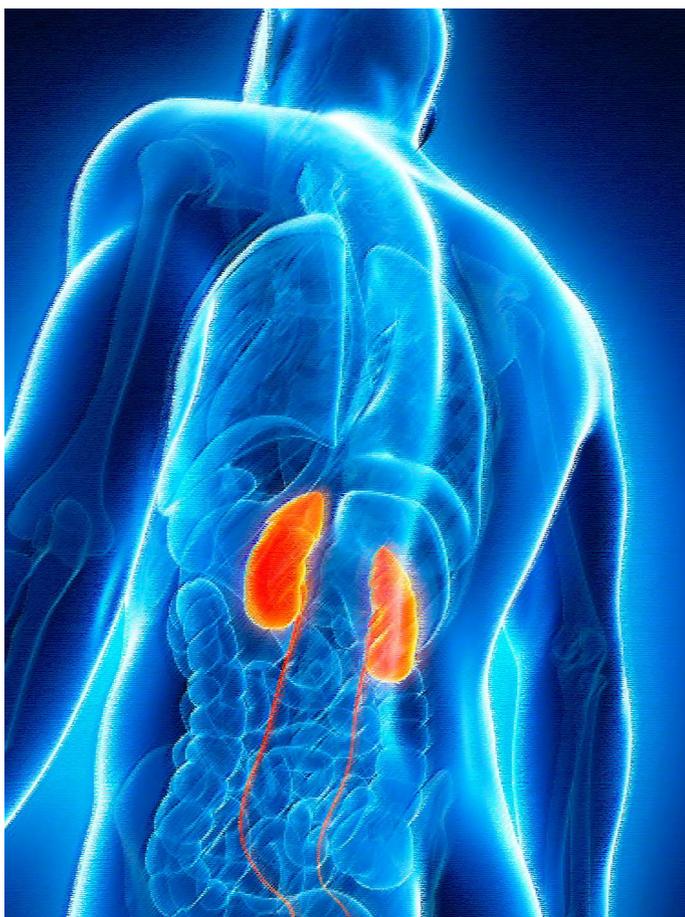
Foram identificadas diferentes vias imunobiológicas, incluindo quimiotaxia, ativação de neutrófilos, degranulação plaquetária e organização da matriz extracelular, que podem ser quantificadas de forma não invasiva e monitoradas na urina, com 237 biomarcadores urinários associados a nefrite lúpica, em comparação com controles sem lúpus eritematoso sistêmico. Interleucina-16 (IL-16), CD163 e TGF- $\beta$  se correlacionaram com atividade de nefrite na biópsia. Além disso, houve diminuição da IL-16 urinária naqueles que responderam ao tratamento e foi a segunda citocina mais expressa na biópsia renal, com células produtoras de IL-16 em locais-chave de lesão renal.

A IL-16 é um CD4-ligante com propriedades pró-inflamatórias e quimiotáticas secretada por células imunes e não imunes (células endoteliais, células epiteliais, fibroblastos e neurônios) em resposta a diversos estímulos, como ativação do complemento, estimulação de antígenos, IFN e hipóxia.

Esses achados demonstram que a análise da proteômica da urina pode alterar profundamente o diagnóstico e o manejo da nefrite lúpica. Ferramenta útil e não invasiva para avaliação das vias biológicas, a análise da proteômica da urina pode corresponder a tão esperada biópsia líquida.

Fava A, Rao DA, Mohan C, *et. al.*  
**Urine Proteomics and Renal Single-Cell Transcriptomics Implicate Interleukin-16 in Lupus Nephritis.**

*Arthritis Rheumatol.* 2022 May;74(5):829-839.

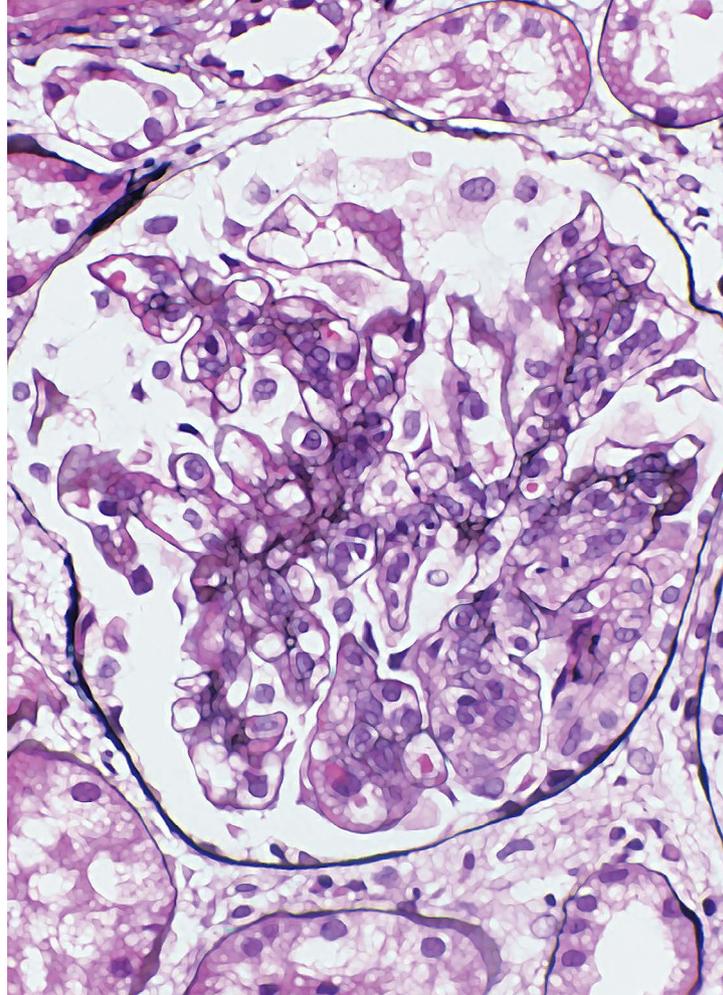


## Interromper ou não a terapia de manutenção na nefrite lúpica: eis a questão!

O protocolo de tratamento da nefrite proliferativa (classes III e IV) no lúpus eritematoso sistêmico (LES) consiste em uma fase de indução, que objetiva atingir sempre que possível a remissão completa, seguida de uma fase de manutenção cujo objetivo é evitar que o paciente tenha novos *flares*. Dada a potencial gravidade de reativação da nefrite e ao mesmo tempo a toxicidade advinda do uso das medicações, particularmente o risco de infecção e neoplasias, ainda não se sabe qual seria o tempo ideal de manutenção do tratamento imunossupressor após a indução.

Uma vez que não havia nenhum estudo prospectivo, randomizado e controlado para responder a essa pergunta, o estudo WIN-Lupus (Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis) foi idealizado. O objetivo foi comparar se a estratégia de descontinuação do tratamento imunossupressor após dois a três anos de uso, desde que o paciente estivesse em remissão há pelo menos um ano, era não-inferior à manutenção do tratamento por dois anos adicionais, em termos de gravidade de reativação do LES, seja ele renal ou extra-renal.

Nesse estudo multicêntrico francês, foram incluídos pacientes com ao menos 18 anos de idade, com nefrite proliferativa confirmada por meio de biópsia e que tivessem recebido tratamento de indução com corticosteroide endovenoso e ciclofosfamida ou micofenolato de mofetila (MMF) e que estivessem em terapia de manutenção com azatioprina (AZA) ( $\geq 50$  mg/dia), MMF ( $\geq 1000$  mg/dia) ou micofenolato de sódio ( $\geq 720$  mg/dia), bem como hidroxiquina e dose de prednisona inferior a 10mg/dia por ao menos dois anos, máximo de três anos. Era necessário que o paciente estivesse ao menos com remissão parcial ( $\leq 0,5$  g/dia de proteinúria), com sedimento urinário inocente e função renal estável,



tendo sido excluídos aqueles com *clearance* de creatinina  $\leq 30$  mL/min.

O desfecho primário foi o número de pacientes que reativaram a nefrite lúpica proliferativa, confirmada por biópsia, até 24 meses após o início do acompanhamento. O grupo de descontinuação do tratamento teve a terapêutica suspensa ao longo de três meses, sendo mantida a hidroxiquina e havendo possibilidade de usar doses baixas de corticosteroides.

Dos 96 pacientes randomizados, 84 finalizaram o estudo. É importante ressaltar que não foi possível atingir o número de participantes preconizado pelo cálculo amostral (200). A amostra era constituída majoritariamente por mulheres (84,5%), caucasianos (63,1%) e em tratamento do primeiro episódio de nefrite (76,2%). Cerca de 59,5% haviam recebido ciclofosfamida como droga de indução e 78,6% estavam em uso de MMF como terapia de manutenção.

Houve recidiva de nefrite proliferativa em 5 pacientes (12,5%) do grupo de continuação da te-



rapia imunossupressora e 12 (27,3%) dos pacientes que a descontinuaram ( $p=0,710$ ), não tendo sido possível demonstrar não-inferioridade da estratégia de descontinuação ou superioridade da estratégia de continuação das medicações por tempo mais prolongado. Em contrapartida, o grupo em que a terapêutica foi descontinuada intercorreram com maior frequência com atividade grave de LES, incluindo doença extra-renal ( $p=0,034$ ). Muito importante ressaltar que, ainda que o custo da estratégia de descontinuação tenha sido menor, houve aumento dos custos com a necessidade de internação dos pacientes que recidivaram.

Nesse estudo não foi realizada biópsia renal antes da descontinuação do tratamento imunossupressor, uma conduta que pode ajudar a nortear a tomada de decisão acerca da suspensão da terapêutica, haja vista que a remissão clínica pode se dar mesmo em casos em que há persistência da atividade inflamatória. É provável que o risco de recidiva seja inferior naqueles casos em remissão clínica e histológica, bem como na ausência de marcadores bioquímicos relacionados a maior risco, como consumo de complemento e linfopenia, por exemplo.

Apesar das várias limitações, o estudo reforça que provavelmente não teremos a definição de um tempo genérico ideal para o momento de descontinuação do tratamento da terapia imunossupressora de manutenção na nefrite lúpica. Parece ser adequado manter ao menos 2-3 anos, sendo necessário avaliar cada caso, inclusive ponderando-se a repetição de biópsia renal para a tomada de decisão.

Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, *et. al.*

**Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial.**

*Ann Rheum Dis.* 2022 Jun 20:annrheumdis-2022-222435.

## Telemedicina, uma realidade com novas evidências

A telemedicina é a prestação de serviços de saúde através de tecnologias de informação e comunicação para a troca de informações tanto com fim de diagnosticar, tratar e prevenir doenças, como para pesquisa e educação em saúde. Engloba uma ampla gama de tecnologias e inclui consultas por telefone, videoconferência e até cirurgias remotas.

As vantagens da teleconsulta sobre a consulta presencial incluem possivelmente melhor acesso do paciente aos cuidados primários, secundários e terciários de saúde, maior conveniência para os pacientes e redução dos custos diretos e indiretos.

A pandemia pela COVID-19 impôs, ainda que temporariamente, a necessidade de distanciamento e isolamento social. Estas medidas impulsionaram a telemedicina com o objetivo de minimizar a exposição de pacientes vulneráveis a COVID-19, reduzir a necessidade de rastreamento de contatos e para promover a prestação de cuidados e acompanhamento a doentes que não podiam se deslocar presencialmente aos serviços de saúde, além de liberar recursos e esforços administrativos e logísticos antes necessários para consultas presenciais. Embora a telemedicina possa ser segura, economicamente vantajosa, conveniente e cada vez mais aceita na reumatologia, permanecem as preocupações acerca da relação médico-paciente e da dificuldade de realização do exame físico, barreira ainda desafiadora nesta modalidade de consulta.

Apesar da ampla adoção de teleconsultas em meio à pandemia, sua segurança em pacientes com LES não havia ainda sido analisada. Neste estudo, realizado entre 1º de fevereiro de 2020 e 1º de fevereiro de 2021, foi avaliada a atividade da doença, *flare* e os ajustes nas doses de corticosteroides em pacientes com LES avaliados



## Estudo ORAL Surveillance e uso clínico dos inibidores de Janus quinase (JAK): a teoria da relatividade como perspectiva

Desde a aprovação de tofacitinibe para o tratamento da artrite reumatóide (AR) há quase 10 anos e o subsequente desenvolvimento de outros compostos da classe dos inibidores de Janus quinase (iJAK), os questionamentos acerca da segurança desses agentes tornaram-se mais agudos. Parte do questionamento é relacionado ao grande estudo de pós-comercialização ORAL Surveillance (ORALSURV) recentemente publicado. Embora o ORALSURV tenha estudado apenas pacientes com AR com mais de 50 anos com fatores de risco cardiovascular que iniciaram tratamento com tofacitinibe ou terapia anti-TNF (etanercepte ou adalimumabe), o FDA extrapolou os achados do estudo além do tofacitinibe para todos os iJAKs atualmente em uso para doenças inflamatórias imunomediadas, e restringiu o uso de agentes dessa classe a pacientes com AR somente após falha a inibidor de TNF. Como podemos colocar os achados do ORALSURV no contexto de outros estudos de iJAK atualmente disponíveis?

Após a aprovação de tofacitinibe pelo FDA para o tratamento da AR nos Estados Unidos em 2012, a agência demandou do fabricante um ensaio clínico pós-comercialização adicional em virtude de preocupações com um potencial aumento do risco de câncer, eventos cardiovasculares e infecções graves observado em pacientes que receberam a dose mais alta não aprovada de 10mg duas vezes ao dia. O ORALSURV envolveu 4.362 pacientes com AR com mais de 50 anos que tinham pelo menos um fator de risco cardiovascular. Pacientes em uso de metotrexato foram randomizados para receber tofacitinibe na dose de 5mg ou 10mg duas vezes ao dia ou um inibidor de TNF (etanercepte ou adalimumabe). Os desfechos primários do estudo foram eventos cardiovasculares adversos maiores (MACEs)

por meio de teleconsulta ou por consulta presencial. Os reumatologistas utilizaram teleconsulta por telefone/vídeo ou consulta presencial a seu critério. Atividade da doença foi avaliada através do SLEDAI-2K e *flare* foi definido pelo SELENA-SLEDAI Flare Index (SFI).

Foram registrados 435 atendimentos, 343 (78,9%) dos quais foram presenciais e 92 (21,1%) por meio de teleconsulta. Não houve diferença entre as modalidades de consulta para *flare* [OR 0,42 (0,04, 5,04,  $p=0,49$  IC 95%)] para consulta presencial] ou SLEDAI-2k na consulta seguinte [-0,19 (-0,80, 0,43),  $p=0,55$  IC 95%]. Também não houve diferença no ajuste da dose de prednisona [OR 1,34 (0,77, 2,34,  $p=0,30$  IC 95%).

Apesar do viés de seleção da modalidade de consulta pelo próprio médico assistente, a atividade da doença do LES e risco de novo *flare* na visita subsequente foram semelhantes entre as teleconsultas e as consultas presenciais. O comportamento no ajuste das doses de corticosteroides, também não foi diferente entre as duas formas de atendimento. A teleconsulta pode ser uma estratégia útil para manejo dos pacientes com lúpus, especialmente em casos sem critérios de gravidade e onde haja limitações do acesso do paciente ao reumatologista.

Au Eong JTW, Lateef A, Liang S, et. al.  
**Impact of teleconsultation on subsequent disease activity and flares in patients with systemic lupus erythematosus.**

*Rheumatology* (Oxford). 2022

May 5;61(5):1911-1918.

e malignidade, e o ensaio clínico foi desenhado como um estudo de não inferioridade orientado para esses dois desfechos. A não inferioridade do tofacitinibe em relação ao anti-TNF deveria ser concluída se os limites superiores dos intervalos de confiança das taxas de risco para malignidade (análise de tempo total) ou MACEs (análise de tempo de tratamento) fossem inferiores a 1,8.

Em 2019, durante o curso do estudo ORALSURV, foi observada um aumento estatisticamente significativo no risco de embolia pulmonar com a dose de 10 mg de tofacitinibe em relação ao tratamento com inibidor de TNF, e todos os pacientes com essa dose foram transicionados para a dose de 5 mg, embora seus dados continuassem sendo analisados como parte da coorte tratada com doses de 10 mg. Essa mudança torna complicada a interpretação do efeito da dose e pode aproximar as estimativas de risco para as duas doses, dada a combinação desses grupos. De toda forma, os achados do estudo para os desfechos tromboembolismo venoso (TEV), MACE e malignidade merecem consideração.

O ORALSURV observou risco aumentado de TEV com a dose de 10 mg de tofacitinibe em relação ao anti-TNF, apoiando a ideia, levantada pela primeira vez em ensaios clínicos de AR com a dose de 4 mg do baricitinibe, de que o TEV pode ser evento adverso relacionado à classe dos iJAK. Não existe por ora uma explicação biológica para tal associação, e os estudos demonstram que os iJAKs usados na AR em suas doses atualmente aprovadas não parecem apresentar risco excessivo. O ORALSURV mostrou que a dose de 5 mg de tofacitinibe e os inibidores do TNF estão associados a um risco semelhante de TEV, achado consistente com dados do mundo real (do registro CORRONA). Além disso, as taxas de incidência de TEV observadas nos estudos principais de tofacitinibe e upadacitinibe foram semelhantes (e foram ainda mais baixas nos estudos com filgotinibe) e similares ou mesmo menores que aquelas dos comparado-

res ativos (metotrexato e adalimumabe). Mesmo para o baricitinibe, onde um desequilíbrio inicial no risco de TEV entre as doses de 2 mg e 4 mg nas primeiras 12 semanas foi apontado, as taxas de incidência de longo prazo semelhantes foram relatadas para ambas as doses, de 0,5 eventos por 100 pacientes-ano, índice compatível com estudos populacionais na AR. Uma vez que os resultados do ORALSURV sugerem que há um risco dose-dependente com tofacitinibe em relação aos anti-TNF, parece prudente evitar o uso de iJAKs em pacientes com elevado risco de TEV, particularmente aqueles com história de TEV que não estejam anticoagulados.

Dentro do ORALSURV, o tofacitinibe nas doses de 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia não alcançou não inferioridade para MACEs em comparação com o anti-TNF (IC de 95% excedeu o limite superior pré-especificado de 1,8). A taxa de incidência para a dose de 5 mg de tofacitinibe foi de 0,91 por 100 pacientes-ano e para os inibidores de TNF foi de 0,73 por 100 pacientes-ano (HR 1,24; IC 95% 0,81-1,91). É importante observar que a taxa de incidência de MACE para inibidores de TNF no ORALSURV foi marcadamente menor do que aquela observada para etanercept (1,70 por 100 pacientes-ano) em um estudo semelhante avaliando pacientes com AR e fatores de risco cardiovascular. Dados de estudos de vida real estabeleceram que os inibidores de TNF são protetores em relação a MACEs em comparação com medicamentos modificadores do curso de doença (MMCD) não biológicos, e alguns estudos sugerem que o tocilizumabe ou mesmo abatacepte podem ter efeito ainda mais protetor do que os anti-TNF. Em estudo de base populacional publicado em 2022 com dados comerciais e do Medicare de pacientes com AR que iniciaram tratamento com tofacitinibe ou





inibidores de TNF, não se encontrou diferença nas taxas de incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral entre esses grupos de tratamento (HR 1,01; 95% CI 0,83–1,23). Mesmo quando a análise foi restrita a pacientes com fatores de risco cardiovascular semelhantes aos dos pacientes do ORALSURV, nenhuma diferença estatística nos desfechos cardiovasculares foi encontrada, embora o HR de 1,24 (IC 95% 0,90–1,69) para tofacitinibe em comparação com inibidores de TNF tenha sido o mesmo relatado no ORALSURV para tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia. Dados dos programas de desenvolvimento de todos os iJAKs aprovados para AR sugerem taxas de incidência semelhantes às observadas para os MMCD biológicos.

A taxa geral de malignidade para iJAKs em ensaios clínicos randomizados de AR e estudos de extensão de longo prazo foi semelhante à observada com MMCDb e menor do que a observada para tofacitinibe no ORALSURV. No ORALSURV, a taxa de incidência de malignidade foi de 1,13 (IC 95% 0,87–1,14) para pacientes tratados com tofacitinibe 5mg duas vezes ao dia e 1,13 (IC 95% 0,86–1,14) para aqueles tratados com tofacitinibe 10mg duas vezes ao dia, em comparação com 0,77 (IC 95% 0,55–1,04) para os pacientes tratados com inibidor de TNF (HR 1,48; IC 95% 1,04–2,09). Esse achado está relacionado a diferenças nas taxas de incidência de vários tipos de câncer (principalmente câncer de pulmão e linfoma) observadas principalmente entre norte-americanos do estudo (em comparação com o resto do mundo), e entre indivíduos mais velhos e com histórico de tabagismo. Um risco aumentado de câncer de pele não melanoma também foi observado, achado previamente reportado com o uso da dose de 10 mg de tofacitinibe na colite ulcerativa. Por outro lado, taxas numericamente mais altas de melanoma (por 100 pacientes-ano) foram observadas para pacientes em uso de inibidores de TNF (0,09 (IC 95% 0,03–0,21) versus 0,02 (IC 95% 0,0–0,10) para qualquer dosagem de tofaciti-

nibe. Como visto para eventos cardiovasculares, os dados de AR do mundo real sugerem que não há diferença no risco de câncer entre pacientes tratados com tofacitinibe 5mg ou MMCDb.

Embora o ORALSURV levante mais perguntas do que respostas, os seus achados devem auxiliar na tomada de decisões de tratamento em pacientes de alto risco para desfechos específicos. Temos claramente um sinal de preocupação em pacientes de alto risco com implicação para a tomada de decisão sobre o tratamento. É fundamental também lembrar que o ORALSURV reflete apenas uma comparação entre inibidores de TNF e inibidores de JAK em uma população específica de pacientes com AR, e que ambos anti-TNF e iJAK podem ser protetores se comparados a nenhuma terapia, MMCD's não biológicos, ou mesmo outros MMCDb's.

O FDA e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) chegaram a diferentes conclusões acerca da recomendação de uso dos iJAKs. Para pacientes  $\geq 65$  anos com histórico de tabagismo ou fatores de risco para doença cardiovascular ou malignidade, a EMA recomenda que tofacitinibe deve ser usado apenas se não existirem alternativas adequadas; o FDA extrapolou os dados do ORALSURV além do tofacitinibe para incluir baricitinibe e upadacitinibe, com o uso desses agentes recomendado nesses pacientes apenas no caso de falha prévia ao anti-TNF. A cautela e a avaliação adequado do risco cardiovascular e de malignidade são cruciais para uso correto dessa importante ferramenta de tratamento.

---

Winthrop KL, Cohen SB.

**Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity.**

*Nat Rev Rheumatol.* 2022 May;18(5):301-304.

---

Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et. al.

**Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis.**

*N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326.

## **Novas recomendações EULAR para gerenciamento do risco cardiovascular em pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas**

A maioria dos pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas apresenta risco cardiovascular aumentado. Fatores tradicionais de risco cardiovascular bem como fatores adicionais relacionados a essas doenças, particularmente a inflamação crônica, contribuem para o cenário de risco cardiovascular elevado. Novas recomendações da EULAR para o manejo do risco cardiovascular em pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas foram recentemente publicadas. Recomendações práticas muito necessárias, a publicação impulsiona uma discussão importante e aponta para a de aprimorar a interface entre o reumatologista e o cardiologista para otimizar o gerenciamento do risco cardiovascular nesses pacientes.

As novas diretrizes atualizam recomendações anteriores e aborda, pela primeira vez, em um grande número de doenças e cenários que não foram abordados em publicações anteriores, como gota, vasculite e doenças reumáticas autoimunes sistêmicas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome antifosfolípide (SAF). Além de vários princípios abrangentes, as diretrizes discutem abordagens específicas de cada



doença para estratificação do risco cardiovascular, gerenciamento de fatores de risco cardiovascular modificáveis tradicionais e considerações sobre o efeito de terapias imunomoduladoras sobre a saúde cardiovascular.

Uma vez que o reumatologista se encontra habitualmente sobrecarregado com múltiplas tarefas relacionadas à assistência médica, há sempre o questionamento sobre quem deve ser responsável pela vigilância regular do risco cardiovascular e intervenções para otimização dos fatores de risco cardiovascular tradicionais em pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas. Um princípio geral das recomendações afirma que “os reumatologistas são responsáveis pela avaliação e gestão do risco cardiovascular em colaboração com prestadores de cuidados primários, internistas ou cardiologistas...”. Dessa forma, a recomendação EULAR coloca claramente o reumatologista no centro dos cuidados de prevenção cardiovascular, cenário que pode eventualmente se tornar um grande desafio quando transportado para o ambiente clínico do mundo real. Apesar do aumento da conscientização sobre esse problema entre os reumatologistas, uma proporção persistentemente alta de pacientes permanece sem diagnóstico e sem tratamento da hipertensão arterial e dislipidemia, dois importantes fatores de risco modificáveis. Estudos que tentaram identificar barreiras ao gerenciamento de risco cardiovascular entre reumatologistas e médicos da atenção primária apontaram como alguns dos principais motivos a falta de tempo, o desconhecimento das diretrizes atuais para fatores de risco cardiovascular e a falta de coordenação entre as equipes responsáveis pela assistência. Uma abordagem de cuidados compartilhados que envolva reumatologistas, médicos da atenção primária e cardiologistas pode ser um passo importante para otimizar o gerenciamento de risco cardiovascular em pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas.



Com base em evidências disponíveis, a recomendação EULAR estabelece que a pedra angular para redução do risco cardiovascular em doenças reumáticas e musculoesqueléticas é virtualmente semelhante àquela da população geral. A abordagem deve basear-se na identificação de pacientes com alto risco cardiovascular por meio de escores de risco estabelecidos, desenvolvidos e validados na população geral. A diretriz reconhece o desempenho inferior desses escores de risco quando aplicados a pacientes com algumas doenças reumáticas e musculoesqueléticas, o que pode subestimar o risco cardiovascular nessas populações. Portanto, o EULAR recomenda o uso de modelos de previsão de risco específicos para cada doença ou a consideração de fatores de risco específicos da doença para estratificação de risco em pacientes com LES, vasculite associada a ANCA ou SAF. Por outro lado, o baixo nível de evidência em relação à estratificação de risco cardiovascular, em particular a falta de validação externa das abordagens de previsão doença-específica, impede o endosso de quaisquer equações de previsão de risco específica para nossas doenças. Em virtude da falta de dados, a recomendação EULAR sugere o uso dos mesmos escores de risco cardiovascular da população geral em pacientes com outras doenças reumáticas e musculoesqueléticas listadas na publicação. Essa orientação contrasta com a diretriz anterior do EULAR que recomendava aplicar um fator de multiplicação de 1,5 para melhorar a estratificação do risco cardiovascular na artrite reumatoide.

Independentemente da abordagem usada para a estratificação de risco, o rastreamento periódico dos fatores de risco cardiovascular e o ajuste do tratamento com base no risco cardiovascular estimado permanecem essenciais para a prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas. Medições regulares da pressão

arterial, perfil lipídico e glicêmico e avaliação de fatores relacionados ao estilo de vida devem ser implementados para a adequada estratificação de risco utilizando ferramentas validadas. Além disso, as diretrizes atuais para o manejo da hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus devem ser seguidas de modo a adequar o tratamento de acordo com o risco cardiovascular calculado. Essas tarefas podem estar além do escopo da prática do reumatologista e podem requerer colaboração multidisciplinar.

Várias questões relativas à prevenção do risco cardiovascular claramente se enquadram no âmbito da prática e responsabilidade do reumatologista. Alcançar o controle ideal da atividade da doença reumática é uma meta importante do tratamento do ponto de vista cardiovascular, uma vez que há significativa associação entre as medidas de atividade da doença e o risco cardiovascular. O ajuste da terapia redutora de urato para atingir alvos específicos na gota, priorizar o uso da hidroxicloroquina no LES e minimizar o uso de glicocorticoides são algumas recomendações específicas que os reumatologistas devem adotar para reduzir o risco cardiovascular.

As novas recomendações do EULAR são um passo importante para melhorar a conscientização e otimizar o rastreamento, avaliação e gerenciamento do risco cardiovascular em pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas. As lacunas de conhecimento nesta área sinalizam para a necessidade de maior colaboração e coordenação de cuidados entre reumatologistas, médicos de cuidados primários e cardiologistas.

---

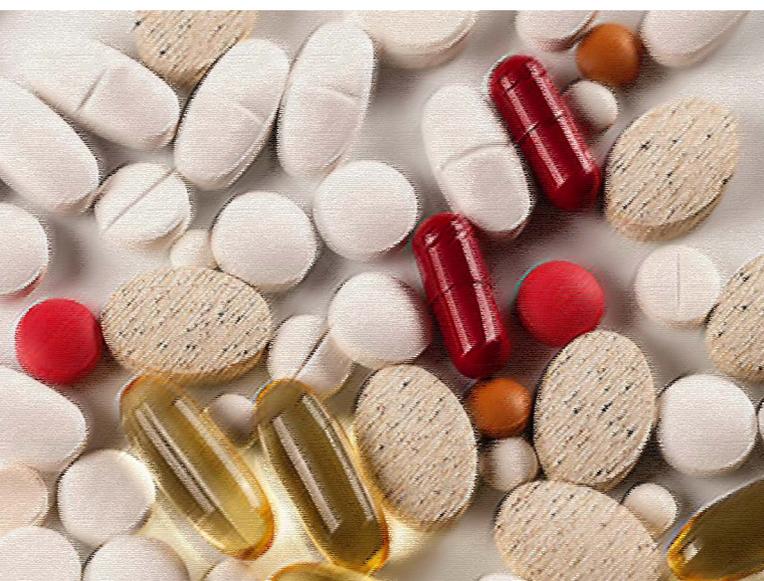
Drosos GC, Vedder D, Houben E, *et. al.*  
**EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome.**

*Ann Rheum Dis.* 2022 Jun;81(6):768-779.

## Corticosteroides na AR: em busca da glória?

Desde os dramáticos resultados na década de 1950 até o uso atual ainda prevalente em baixas doses, os glicocorticoides (GC) apresentam um longo histórico no tratamento da artrite reumatoide (AR). Embora comumente usado na AR, o equilíbrio entre benefício e dano com esses agentes ainda não está claro. Por um lado, alguns estudos mostram que o uso de GC reduz a atividade da doença e retarda a progressão do dano articular, podendo funcionar como um medicamento modificador do curso de doença (MMCD). Porém, evidências recentes de estudos de registro mostram que mesmo doses baixas como 5 mg de prednisona ou equivalente ao dia, aumentam o risco de infecções, somado ao risco de todos os outros efeitos colaterais bem conhecidos, como osteoporose e catarata. As diretrizes para o tratamento da AR aconselham o uso de GC pela menor dose e menor tempo possível, dentro do conceito de “droga ponte”, onde o uso de GC é somente recomendado enquanto o MMCD ainda não agiu.

Um grupo europeu liderado pelo Dr Maarten Boers (responsável pelos estudos COBRA, onde altas doses de GC eram usadas no início do tra-



tamento da AR) idealizou um estudo acerca do uso crônico de GC em dose baixa para a AR. Estudo pragmático, Glucocorticoid LOw-dose in Rheumatoid Arthritis ou estudo GLORIA, buscou identificar pacientes com maior risco sob o uso crônico de GC. Um dos aspectos interessantes do estudo é que os pacientes deveriam ter uma idade de 65 anos ou mais, com AR ativa apesar de tratamento ( $DAS28 \geq 2,60$ ). Os pacientes deveriam estar com o tratamento estável há 1 mês, sem GC. Se os pacientes tivessem osteoporose ou hipertensão sob tratamento, eles seriam aceitos no estudo.

Os pacientes foram randomizados para receber prednisolona 5 mg diários ou placebo durante 2 anos. Os desfechos primários incluíram um benefício (mudança no DAS28) e um malefício (proporção de pacientes com  $\geq 1$  evento adverso [EA] de interesse especial, definido como EA que levasse a descontinuação da prednisolona, incluindo infarto do miocárdio, evento cerebrovascular ou arterial periférico; nova ocorrência de hipertensão, diabetes, infecção, catarata ou glaucoma com necessidade de tratamento ou fratura sintomática). Um desfecho secundário importante foi a avaliação do dano articular pelo escore de Sharp/van der Heijde.

Foram randomizados 451 pacientes com AR estabelecida e média de 2,1 comorbidades, média de idade de 72 anos, média de duração da doença de 11 anos e DAS28 médio de 4,5. Somente 14% dos pacientes estava em uso de biológicos. Do grupo prednisolona, 63% completaram o estudo *versus* 61% do grupo placebo. Os motivos de abandono foram EA (14% para ambos os grupos), doença ativa (prednisolona, 3% *versus* placebo, 4%) e “outros” (incluindo COVID-19 – 19% no grupo prednisolona e 21% no grupo placebo).

De maneira talvez não surpreendente, o grupo que usou prednisolona apresentou menor atividade de doença, com 0,37 pontos a menos no DAS28 em dois anos ( $p < 0,0001$ ). Os pacien-



tes no grupo ativo também apresentaram taxas maiores de mínima atividade de doença e de remissão booleana, com número necessário para tratar (NNT) de 4,3 (para mínima atividade) e de 40 (para remissão booleana). Apontando para uma ação modificadora de doença da prednisolona, a progressão do dano articular foi 1,7 pontos menor ( $p=0,003$ ) no grupo prednisolona.

O desfecho malefício, também de maneira esperada, foi mais prevalente no grupo prednisolona. Neste grupo, 60% dos pacientes experimentaram um ou mais EA de interesse especial, versus 49% dos pacientes no grupo placebo, com um risco relativo ajustado de 1,24. O risco foi maior para infecções, geralmente não sérias. Outros eventos de destaque foram maior taxa de fraturas osteoporóticas no grupo de GC, assim como mais lesões de fragilidade cutânea.

Os autores defendem o uso de GC em doses baixas com base no benefício em termos de atividade da doença e redução da progressão radiográfica em pacientes idosos com AR estabelecida, com um “trade-off” de um aumento de 11% de efeitos colaterais e de 24% em infecções, na maioria das vezes não grave. Para os autores, isso sugere um equilíbrio favorável de benefício e dano. Por outro lado, elevada cautela é necessária com esta afirmação. Os GC são sem dúvida um grande exemplo de como ponderar eficácia versus efetividade. O mérito do estudo foi pegar uma situação limite, no caso pacientes com mais de 65 anos e propositalmente oferecer GC, analisando benefícios e riscos. Os benefícios apontados não foram de grande monta. O efeito foi pequeno no DAS28, e uma progressão de 1,7 pontos evitada no escore radiológico de 448 pontos é bastante modesta, para dizer o mínimo. Será que então precisamos fazer GC para estes pacientes? Interessantemente, a proporção de pacientes usando biológicos foi baixa no estudo (14%). Os autores citam que isso seria pela idade média dos pacientes e médicos cautelosos. Mas não se pode deixar de perguntar se uma pro-

porção maior de pacientes usando medicações mais efetivas traria um resultado diferente.

Em relação ao uso de GC, a decisão será sempre de cada médico em conjunto com o seu paciente. Mas chega a ser irônico que no mesmo encontro do EULAR em que o estudo GLORIA foi apresentado, o item relativo ao GC na atualização das recomendações de tratamento da AR foi modificado para incluir a frase “reduzir e PARAR o GC o mais cedo possível.”

---

**Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et. al.**  
**Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial.**

*Ann Rheum Dis.* 2022 May  
31:annrheumdis-2021-221957.

---

### **Polimialgia reumática: inibir IL-6 será a solução?**

A polimialgia reumática (PMR) é a segunda doença reumática inflamatória mais comum em pessoas acima dos 50 anos. A terapia com glicocorticoides (GC) é altamente eficaz, mas muitos pacientes necessitam de tratamento por vários anos, o que acarreta diversos efeitos colaterais. Bons agentes poupadores de GC ainda são necessários. Embora o metotrexato seja bastante utilizado, a evidência de sua eficácia ainda é pobre. Nesse cenário, os agentes anti-TNF foram testados e se mostraram ineficazes.

Em estudo duplo-cego, multicêntrico, fase 2/3, pesquisadores austríacos investigaram o uso de tocilizumabe em pacientes com PMR. O racional para o estudo é a evidência de que na PMR, assim como na arterite de células gigantes (ACG), os níveis de IL-6 estão habitualmente elevados (o tocilizumabe já é aprovado para uso na ACG). Um total de 36 pacientes com PMR de início recente foram randomizados para receber tocilizu-



mabe subcutâneo (162 mg por semana) ou placebo, por 16 semanas (proporção 1:1). Todos os pacientes receberam prednisona oral, reduzida de 20 mg para 0 mg ao longo de 11 semanas.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão sem GC na semana 16. Desfechos secundários importantes incluíram o tempo até a primeira recidiva e a dose de GC acumulada nas semanas 16 e 24. A remissão foi definida como a ausência de rigidez na cintura escapular e ou pélvica atribuível à PMR, conforme julgado por um investigador cego para o grupo de tratamento. Recidiva foi definida como recorrência de sinais de PMR ativa, retorno da dor e rigidez nos ombros, cintura pélvica ou ambos, conforme julgado pelo mesmo investigador. A cada visita, um avaliador adicional, também cego, obteve as pontuações globais do paciente e do outro avaliador, a pontuação de dor do paciente, o grau de rigidez matinal (todos em escalas análogas visuais em 100 mm), a função física avaliada por um “escore de elevação do membro superior” (escala semiquantitativa), o HAQ e o SF-36. Marcadores inflamatórios, como PCR e VHS, foram determinados a cada visita, mas não faziam parte das definições de remissão/recidiva.

Dezenove pacientes receberam tocilizumabe e 17, placebo. A remissão sem GC na semana 16 foi atingida em 12 de 19 pacientes com tocilizumabe (63,2%) e em 2 de 17 pacientes do grupo placebo (11,8%), correspondente a um OR de 12,9 (IC 95%: 2,2 a 73,6) a favor do tocilizumabe ( $p=0,002$ ). O tempo médio até a primeira recidiva e a dose cumulativa de GC mediana foi de  $130\pm 13$  e  $82\pm 11$  dias ( $p=0,007$ ) e 727 (721-842) mg e 935 (861-1244) mg ( $p=0,003$ ), para o grupo tocilizumabe e placebo, respectivamente. Eventos adversos graves foram observados em cinco pacientes com placebo e em um paciente com tocilizumabe, nenhum relacionado com as medicações. Na grupo do tocilizumabe houve 12 infecções comparadas com 6 no grupo placebo, mas nenhuma considerada grave.

Os autores concluíram que, em pacientes com PMR de início recente que passaram por redução rápida de GC, o tocilizumabe foi superior ao placebo em relação à remissão sem GC, ao tempo para recaída e à dose acumulada de GC. Embora o estudo ainda tenha que ser replicado em um número maior de pacientes, os resultados, com forte plausibilidade biológica, são animadores. Quanto tempo o tocilizumabe deve ser mantido após a retirada do GC? Deve ser usado desde o começo ou só se o paciente não consegue desmamar o GC? O risco de efeitos adversos com o tocilizumabe por um longo tempo de uso é maior nesta população? Essas são algumas perguntas em aberto. Interessantemente, neste estudo os pacientes receberam tocilizumabe por 16 semanas, mas foram seguidos por 24 semanas. O efeito do tocilizumabe pareceu persistir nestas 8 semanas, o que é encorajador para se pensar em doses reduzidas ou espaçadas.

Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, et al. **Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial.** *Ann Rheum Dis.* 2022 Jun;81(6):838-844



## Produtos à base de cannabis para dor crônica: hope ou hype?

Extremamente comum na prática clínica, a dor crônica, normalmente definida como aquela que dura mais que 3 meses, tem prevalência crescente. Cerca de 100 milhões de pessoas nos Estados Unidos convivem com dor crônica, e independente do mecanismo (nociceptiva, neuropática ou nociplástica), estas pessoas são afetadas no seu funcionamento físico e mental, na sua produtividade e na sua qualidade de vida. Muitas vezes, a dor crônica é refratária ao tratamento e está associada com custos substanciais tanto para o paciente, quanto para o sistema de saúde.

Amplamente usados na dor oncológica, os opioides foram vistos como uma solução para pacientes com dor crônica de outras causas. Porém, séries recentes de revisões sistemáticas mostraram que os opioides apresentavam efeitos pequenos na dor e na função destes pacientes. Infelizmente, vários medicamentos não opioides como o paracetamol e também tratamentos não-farmacológicos têm falhado em fornecer alívio para estes pacientes. Estes achados e a atual “crises de opioides”, especialmente nos EUA, impulsionam a busca por tratamentos alternativos para a dor, com benefícios semelhantes ou melhores, mas com melhor perfil de segurança.

Existe uma grande pressão exercida por pacientes, mídia e laboratórios especializados para que os produtos derivados da cannabis ocupem um espaço cada vez maior, cedido pela diminuição da prescrição de opioides. O termo canabinoide refere-se a compostos ativos na cannabis, mas os mais estudados são o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Em estudos pré-clínicos, o THC e compostos relacionados têm demonstrado propriedades analgésicas, embora seus efeitos psicoativos e potencial de dependência podem limitar seu uso como analgésico. Por outro lado, o canabidiol não é psicoativo e é

considerado seguro, embora seus efeitos analgésicos ainda tenham sido pouco estudados em ensaios de boa qualidade. Os compostos de cannabis usados no tratamento da dor apresentam também diferentes proporções de THC/CBD e a resposta pode diferir de acordo com esta proporção.

Um grupo de autores da Oregon Health & Science University, de Portland, EUA publicou uma revisão sistemática do uso de produtos baseados em cannabis para o tratamento da dor crônica não maligna, usando um novo esquema de categorização para a quantidade de THC versus CBD em produtos derivados de cannabis. Este artigo se concentrou em evidências de ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo e em estudos de coorte com um grupo controle concorrente.

Dezoito estudos randomizados, controlados por placebo (n = 1.740) e 7 estudos de coorte (n = 13.095) foram incluídos. Os estudos foram principalmente de curto prazo (1 a 6 meses); 56% dos estudos eram de pacientes com dor neuropática, com 3% a 89% pacientes do sexo feminino.



Produtos sintéticos com altas proporções de THC para CBD (>98% THC), como o dronabinol e a nabilona, foram associados à melhora moderada da dor em uma escala de 0 a 10 (diferença média de 1,15 (IC 95%, 1,99 a 0,54). Tanto o dronabinol e a nabilona não contém CBD, somente THC, e são aprovados pelo FDA para náusea pós-quimioterapia e anorexia induzida pelo HIV. A maioria dos estudos foi em dor neuropática.

No mesmo grupo de medicações, os autores encontraram dois estudos com extratos vegetais com alto teor de THC para CBD, um com uma relação THC:CBD de 48:1 e outro com uma relação 2:1. O primeiro composto apresentou uma diferença média de 3,92 (6,16 a 1,68) enquanto o segundo, 0,90 (1,49 a 0,31). Na análise agrupada dos dois estudos, a gravidade da dor caiu, mas o efeito não foi estatisticamente significativo devido a grande heterogeneidade na estimativa combinada, tornando as evidências insuficientes para permitir conclusão sólida.

Produtos com graus mais equilibrados de THC para CBD foram associados a pequenas melhorias na gravidade da dor – diferença média de

0,54 (IC, 0,95 a 0,19) e na função geral – diferença média de 0,42 (CI, 0,73 a 0,16). Embora mais pacientes apresentaram uma melhora clinicamente importante na dor (definida como  $\geq 30\%$  de melhora em relação à linha de base), a diferença foi pequena e não atingiu significância estatística. A maioria destes estudos também foi de dor neuropática.

Produtos com baixa proporção de THC para CBD (CBD tópico e oral) apresentaram evidências insuficientes para permitir conclusões. Os autores encontraram somente um estudo randomizado controlado de 4 semanas, com alto risco de viés (n = 29) com pacientes com dor neuropática.

Os autores também encontraram cinco estudos observacionais (n = 12.508) que compararam qualquer produto de cannabis (escolha do paciente) com cuidados habituais (dos 5 estudos, 3 com alto risco de viés e 2 com moderado risco). Três estudos eram de pacientes inscritos em programas de cannabis medicinal e dois se basearam no uso autorrelatado de cannabis pelo paciente para tratar dor crônica. Somente dois destes estudos relataram sobre a dor primária ou resultados de função geral, mas não forneceram evidências suficientes para tirar conclusões, pelo alto risco moderado de viés e amostras pequenas. Interessantemente, a prescrição para o uso de opioides não foi diferente entre os participantes com dor crônica usando produtos de cannabis e os com tratamento habitual. Também nestes estudos não foi relatado a taxa de efeitos colaterais.

Os autores avaliaram alguns principais efeitos adversos como sedação, tontura e náuseas. Estes efeitos foram mais comuns nos pacientes usando os produtos canabinoides e a descontinuação em virtude de efeitos colaterais foi maior somente no grupo que usou produtos com maior proporção de THC.

Em resumo, os autores concluíram que produtos sintéticos com alto teor de THC para CBD





(>98% THC) podem estar associados a melhora moderada na gravidade e resposta da dor ( $\geq 30\%$  de melhora), com risco aumentado de sedação e tontura, o que pode ter contribuído para um aumento do risco de descontinuação nos estudos. Um spray sublingual com teor equilibrado de THC/CBD (1,1/1) provavelmente está associado a pequena melhora na gravidade da dor e função geral e pode estar associado a aumento do risco de tontura, sedação e náusea. Evidência para outros produtos e desfechos, incluindo danos a longo prazo, não foram informados ou foram insuficientes. As limitações dos estudos foram várias, incluindo a variação nas intervenções e falta de detalhamento.

A discussão sobre o uso de canabinoides para o tratamento da dor crônica deve ser pautada pela evidência científica. Esse princípio tem se tornado difícil pelo aumento rápido da disponibilidade destes produtos, pela pressão de pacientes e mídia, sem que haja o tempo necessário para ensaios controlados. Obviamente, a legislação excessiva impedindo que laboratórios sérios isolem os diversos componentes da cannabis e procedam ao estudo formal de suas propriedades medicinais, também é um problema. Também não se deve misturar a necessidade de aprovação para situações extremas (como a epilepsia refratária em crianças) com as indicações para dor (ainda com poucas evidências) e com a liberação para uso recreacional (decisão da sociedade). Como médicos que tratam dor, devemos seguir sempre o conceito do *primum non nocere* e ter como alerta situações que pareçam promissoras, mas que se tornaram desastrosas, como o uso indiscriminado de opioides na dor não-maligna.

McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, et. al.  
**Cannabis-Based Products for Chronic Pain:  
A Systematic Review.**

*Ann Intern Med.* 2022 Jun 7. doi: 10.7326/  
M21-4520.

## Tratamento clínico da contratura de Dupuytren: o anti-TNF teria algum papel?

A contratura de Dupuytren é uma condição comum na prática clínica. Seja em suas fases iniciais, quando está presente apenas o nódulo inflamatório, seja quando o paciente já tem a formação do cordão fibroso com contratura em flexão dos dedos, as nossas opções terapêuticas são limitadas e muitas vezes ineficazes. O ideal seria que conseguíssemos tratar os pacientes acometidos pela contratura de Dupuytren em fase inicial, quando apenas o nódulo está presente.

A fisiopatologia dessa condição envolve a diferenciação e ativação de miofibroblastos por meio da ação do fator de necrose tumoral (do inglês *tumor necrosis factor* - TNF) produzido por macrófagos M2 e mastócitos locais, bem como a ativação da via Wnt. Partindo dessa observação, em estudo fase 2<sup>a</sup>, a infiltração local com 0,4 ml de adalimumabe (dose de 40 mg) foi capaz de reduzir a transformação de fibroblastos em miofibro-



blastos após 15 dias do procedimento. Em novo trabalho, randomizado e placebo-controlado, foram avaliados os resultados obtidos após quatro infiltrações com adalimumabe, uma dose a cada 3 meses, em pacientes em fase inicial da doença.

Foram incluídos pacientes cujo déficit de extensão da metacarpofalangeana ou interfalangeana fosse inferior a 30 graus com a presença de nódulo palpável, que estivesse em progressão, seja pelo aumento do tamanho do nódulo, dor ou prurido local, nos últimos seis meses. Em caso de mais de um nódulo, foi escolhido para infiltração a lesão mais ativa para o paciente, tendo sido os participantes randomizados 1:1 para receberem 0,4 ml de adalimumabe (40 mg) ou igual volume de solução salina nos tempos 0, 3, 6 e 9 meses, com reavaliação também após 12 e 18 meses da primeira infiltração. No momento da infiltração, adalimumabe era removido do recipiente original para uma seringa de 1 ml acoplada a uma agulha calibre 25.

A medida da consistência do nódulo após 12 meses de seguimento, que foi o desfecho pri-

mário, era medida por meio de um durômetro, e o seu tamanho, com o auxílio da ultrassonografia. Marcações na pele, registradas em fotografias com escalas, garantiam a consistência dos pontos de infiltração e medida. Adicionalmente, eram avaliadas a força da mão acometida por meio de um dinamômetro e a amplitude de movimento, utilizando-se um goniômetro.

Após 12 meses de acompanhamento desde a primeira infiltração, houve redução significativa da consistência do nódulo em mãos dos 70 participantes que receberam o adalimumabe quando comparados aos 70 participantes que receberam o placebo. Adicionalmente, houve redução significativa do tamanho do nódulo no grupo que recebeu o tratamento. Esses efeitos continuaram a progredir até os 18 meses de seguimento. Contudo, não houve diferença entre os grupos quando comparados do ponto de vista de dor, função, força e ganho de amplitude de movimento. É importante ressaltar, porém, que esses pacientes, em fase inicial da doença, não apresentam comprometimento acentuado de função e talvez a métrica escolhida para medida tenha sido grosseira para captar diferenças entre os grupos.

Não houve eventos adversos locais ou sistêmicos significativos.

Ainda não podemos indicar formalmente essa terapêutica para os nossos pacientes em fase inicial de Dupuytren, mas aguardaremos ansiosos mais dados de eficácia, considerando-se particularmente os desfechos que impactam de fato em nossa tomada de decisão, que é a melhora funcional e a prevenção da necessidade de tratamento cirúrgico desses pacientes.

Nanchahal J, Ball C, Davidson D, *et. al.*  
**Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy for Dupuytren's Disease: A Randomised Dose Response Proof of Concept Phase 2a Clinical Trial.**

*EBioMedicine.* 2018 Jul;33:282-288.





Sociedade Brasileira de  
**Reumatologia**

[www.reumatologia.org.br](http://www.reumatologia.org.br)