



EDITORIAL

Um brinde ao encontro

Num ambiente ainda de tantas e tamanhas incertezas cabe festejar, e muito, que a Sociedade Brasileira de Reumatologia entra em reta final de preparativos para a abertura do **38º Congresso Brasileiro de Reumatologia**. Em formato online, o grande evento acontece de 29 de setembro a 03 de outubro de 2021 e reúne o que há de mais significativo e inovador para a prática clínica especializada em reumatologia. Este RADAR SBR parabeniza a comissão organizadora e saúda e conclama a todos os colegas a tomar parte nesse fórum para lá de necessário. É chegada a hora de celebrar a reumatologia, seus avanços científicos, a amizade e respeito que unem a nossa Sociedade e, sem dúvida, as nossas vidas.

Esta nova edição do RADAR SBR chama a atenção para publicações recentes com potenciais implicações para o exercício da reumatologia. Destacamos a atualização da diretriz 2021 do American College of Rheumatology para o manejo farmacológico da artrite reumatoide (AR), suas nuances e implicações práticas, além de um novo alerta do Food and Drug Administration (FDA) acerca do uso de inibidores de janus quinases (JAK). A AR é ainda foco de interesse em estudos que avaliaram os efeitos do tratamento sobre os desfechos cardiovasculares e da poluição atmosférica sobre a resposta terapêutica. A AR é ainda o cenário clínico para corroborar a segurança da hidroxicloroquina. Os destaques em novidades terapêuticas incluem estudos que avaliaram o rituximabe no espessamento cutâneo na esclerose sistêmica, a terapia gênica na amiloidose, os inibidores de JAK na arterite de Takayasu e o mepolizumabe na granulomatose eosinofílica com poliangiíte. E para fechar a edição, os desenvolvimentos da ferramenta de avaliação da atividade de doença em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e o fenótipo osteometabólico na Covid-19.

Reconhecendo a limitação de espaço que não comporta muitos outros temas e avanços importantes para a reumatologia, agradecemos a todos pela companhia e leitura e nos despedimos com um até breve! Mesmo que seja um encontro virtual, sempre será tempo de celebração. Que estejamos todos unidos e fortes no 38º Congresso Brasileiro de Reumatologia.

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 Monticielei

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

**Para onde vamos (quando pudermos):
Estados Unidos ou Europa? Implicações
da diretriz 2021 do American College of
Rheumatology para o tratamento da artrite
reumatóide e do novo alerta do FDA acerca
dos inibidores de Jak.**

Desde a última atualização da diretriz ACR para o tratamento da artrite reumatoide (AR) em 2015, novos compostos (como baricitinibe e upadacitinibe) foram aprovados, ao tempo em que novos dados de segurança e eficácia de medicamentos modificadores do curso de doença (MMCD) já em uso tornaram-se disponíveis. Aguardada com ansiedade, a nova diretriz 2021 do ACR traz pontos importantes para discussão e faz algum contraponto à diretriz EULAR de 2019.

A diretriz contou com um painel de pacientes e os seus princípios enfatizaram a tomada de decisão compartilhada. Como em versões anteriores, o diretriz 2021 estabelece que o tratamento da AR deve ter como objetivo atingir a remissão ou baixa atividade. Para atividade de doença moderada a alta, o metotrexato é considerado o MMCD de primeira escolha, enquanto em pacientes com baixa atividade da doença, a recomendação favorece a hidroxicloroquina em relação a outros MMCD sintéticos convencionais (MMCDsc). A adição de MMCD biológico (MMCDb) ou sintético alvo-específico (MMCDsae) é recomendada para pacientes que não atingem a remissão ou baixa atividade de doença sob monoterapia com metotrexato. Em claro contraponto à recomendação do EULAR de 2019, o uso de glicocorticoides é desaconselhado condicionalmente.

Considerando sua toxicidade potencial, a diretriz 2021 do ACR traz uma recomendação condicional contra o uso de glicocorticoides, mesmo em curto prazo. Em contraste, as recomendações do EULAR, assim como aquelas da nossa Sociedade Brasileira de Reumatologia, aconselham o uso de glicocorticoides em curto prazo, como terapia ponte até que os MMCD's se tornem totalmente eficazes. O uso de glicocorticoides na menor dose e pelo menor tempo possível continua sendo uma ferramenta valiosa para aliviar rapidamente os sintomas da AR. Considerando o tempo para início do efeito do MMCD e as questões relacionadas ao acesso às medicações, deixar de usar o glicocorticoide neste cenário parece tarefa pouco exequível.

Além da questão do glicocorticoide, há outras diferenças entre as recomendações 2021 do ACR e as 2019 do EULAR. O EULAR favorece o metotrexato como MMCDsc de primeira escolha, independentemente da atividade da doença. Por sua vez, a diretriz 2021 do ACR recomenda condicionalmente hidroxicloroquina e sulfasalazina em vez de metotrexato em pacientes com baixa atividade da doença com o objetivo de evitar efeitos adversos associados ao metotrexato, preocupação apontada pelo painel de pacientes. Ainda segundo o ACR, o metotrexato pode também ser recomendado para cenários clínicos de baixa atividade da doença quando há fatores de mau prognóstico (erosões precoces ou fator reumatoide e ou anticorpos anti-proteínas citrulinadas em títulos altos). Assim, o metotrexato continua sendo, para ambos EULAR e ACR, a droga âncora para o tratamento farmacológico da AR.



Outro ponto destacado na diretriz 2021 do ACR diz respeito a estratégias para pacientes que alcançaram o alvo de tratamento. Em pacientes que atingem e mantêm a meta de tratamento (remissão ou baixa atividade de doença) por pelo menos seis meses, a diretriz 2021 do ACR favorece manter o uso dos MMCD's em vez de redução da dose, e a redução da dose em vez da redução gradual (descalonamento) dos MMCD's. Se a redução gradual for usada, em pacientes tratados com metotrexato em combinação com MMCDb ou MMCDsae a diretriz recomenda que o metotrexato deva ser reduzido primeiro. Neste ponto, o painel de pacientes posicionou-se a favor da redução gradual dos MMCD's, com o desejo de minimizar o risco de eventos adversos. Em contraste, nas recomendações do EULAR, a redução gradual dos MMCDb ou MMCDsae pode ser considerada para pacientes em remissão sustentada (após a descontinuação dos glicocorticoides). Ponto de interessante debate, a redução de doses e descontinuação de fármacos no manejo da AR está longe de consenso. A justificativa para reduzir o metotrexato primeiro nas diretrizes 2021 do ACR é que os pacientes em tratamento com metotrexato e MMCDb ou MMCDsae geralmente falharam à monoterapia com metotrexato. Assim, a manutenção da remissão parece ser mais provável com o uso continuado do MMCDb ou do MMCDsae. Estudo sobre a remissão sustentada recentemente publicado parece reforçar este conceito. As taxas de remissão foram comparadas entre metotrexato em monoterapia, etanercepte em monoterapia e metotrexato e etanercepte em terapia combinada. Uma porcentagem maior de pacientes recebendo monoterapia com etanercepte manteve a remissão 24 semanas após a randomização do que aqueles que receberam monoterapia com metotrexato. Por outro lado, a recomendação do ACR não leva em consideração as questões econômicas e a redução do custo do tratamento, pontos importantes das estratégias de saúde.

Uma mudança significativa da diretriz 2021 em relação à versão anterior de 2015 diz respeito a recomendação para uso da terapia tripla. Na diretriz ACR de 2015, a terapia tripla (metotrexato ou leflunomida mais hidroxicloroquina e sulfasalazina) era recomendada para pacientes com resposta inadequada à monoterapia com MMCDsc (além de outras estratégias envolvendo MMCDsc, MMCDb e tofacitinibe). A diretriz atual favorece a adição de um MMCDb ou MMCDsae ao metotrexato em tais pacientes em vez da introdução da terapia tripla. Este ponto reconhece a necessidade de intervenções precoces e mais efetivas e questiona a tolerabi-

lidade da terapia tripla e o risco de menor persistência com múltiplos fármacos.

A nova recomendação do ACR traz ainda posicionamento acerca de agentes mais recentemente incorporados (baricitinibe e upadacitinibe). Junto com os MMCDb's, os MMCDsae's são recomendados para serem adicionados ao metotrexato em pacientes que apresentam resposta inadequada à monoterapia com metotrexato. Apesar de estudos disponíveis apontarem maior eficácia da monoterapia com MMCDsae em comparação com metotrexato também em monoterapia, os dados e perfil de segurança em longo prazo ainda são escassos e não totalmente claros. Assim, de acordo com a diretriz 2021 do ACR, os MMCDsae's não são recomendados como terapia de primeira linha.

Os dados preliminares de segurança do estudo ORAL Surveillance (estudo de segurança pós-comercialização de tofacitinibe) parecem indicar maior risco de eventos adversos cardiovasculares maiores e malignidades (excluindo câncer de pele não melanoma) em pacientes com AR com 50 anos ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular tratados com tofacitinibe em comparação com aqueles que receberam anti-TNF. Aguardados com ansiedade, os resultados finais ainda não foram publicados. Em atualização de um alerta publicado em fevereiro de 2021, a revisão mais recente dos resultados pelo FDA mostrou taxa mais alta de eventos cardiovasculares graves, como infarto e acidente vascular encefálico, câncer, coágulos sanguíneos e morte em pacientes tratados com tofacitinibe (ambas as doses de 5 ou 10 mg, duas vezes ao dia) em comparação com aqueles tratados com anti-TNF. O alerta do FDA também ressaltou que a maior taxa de coágulos sanguíneos e morte foi observada com ambas as doses de tofacitinibe em comparação com o anti-TNF, enquanto os resultados provisórios previamente reportados mostravam risco apenas com a dose mais alta. Para neoplasias malignas, uma taxa mais elevada de linfomas foi observada em pacientes tratados com tofacitinibe em comparação com aqueles tratados com anti-TNF. Uma taxa mais elevada de câncer de pulmão foi observada em tabagistas (atuais e prévios) tratados com tofacitinibe em comparação com aqueles tratados com bloqueadores do TNF. O alerta também menciona que outros inibidores de JAK não foram estudados em grandes ensaios clínicos de segurança semelhantes, de modo que o risco com estes medicamentos não foi avaliado. No entanto, uma vez que compartilham mecanismo de ação com o tofacitinibe, o FDA considera que esses medicamentos podem ter riscos semelhantes aos observados no ensaio de segurança ora reportado. De todo modo, precisaremos entender se o incremento do risco cardiovascular e de neoplasias é efeito isolado do tofacitinibe ou é um efeito dessa classe de medicamentos.

Fraenkel L, et. al. 2021

American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.*Arthritis Care Res* (Hoboken). 2021 Jul;73(7):924-939.

Impacto positivo do tratamento da artrite reumatóide em parâmetros da ressonância cardíaca

A artrite reumatóide (AR) é um importante e independente fator de risco para doenças cardiovasculares, particularmente as relacionadas a aterosclerose e a insuficiência cardíaca. A doença aterosclerótica e a AR apresenta mecanismos inflamatórios em comum. Por outro lado, o impacto dos medicamentos modificadores do curso de doença (MMCD) sintéticos ou biológicos sobre o risco de eventos adversos cardiovasculares ainda carece de evidências definitivas. Dados indiretos mostram que esses agentes melhoraram marcadores séricos e de imagem relacionados a aterosclerose.

Estudo anatômico e funcional cardíaco, a ressonância cardiovascular (RnmCV), que foi utilizada para avaliar pacientes no estudo *Cardiovascular Disease Evaluation in RA*. A presença de alterações miocárdicas e vasculares, bem como o impacto do tratamento após 1 e 2 anos de seguimento, foram avaliados em pacientes com AR de início recente (menos de 12 meses de sintomas).

Foram incluídos pacientes com AR em atividade de doença (DAS28 $\geq 3,2$) que apresentassem fator reumatóide e ou anti-CCP positivos e ou a presença de *power doppler* em ao menos uma articulação. Os pacientes podiam apresentar no máximo um fator de risco cardiovascular adicional, excluindo o diabetes mellitus. Como os participantes faziam parte de um outro estudo, todos foram randomizados (1:1) para receber etanercepte associado a metotrexato (MTX, até 25 mg/semana) ou metotrexato em monoterapia (até 25 mg/semana). Pacientes do grupo MTX em monoterapia que não atingiram DAS26 $\leq 2,6$ até a semana 24 foram permitidos troca para etanercepte. Após um ano de tratamento, todos os pacientes em uso de etanercepte tiveram a medicação descontinuada e foram seguidos por um ano adicional.

Todos os pacientes do estudo foram submetidos a RnmCV no início do tratamento e após 1 e 2 anos. O desfecho primário foi a distensibilidade aórtica, parâmetro preditor de risco de eventos cardiovasculares em diversas condições, incluindo hipertensão e diabetes. De um total de 82 pacientes recrutados, 81 fizeram a primeira RnmCV, enquanto 71 e 57 repetiram o exame após um e dois anos, respectivamente. Esse grupo foi comparado a 30 pacientes controles saudáveis e sem fatores de risco cardiovascular.

A média da distensibilidade aórtica do grupo AR foi 50% inferior à dos controles saudáveis, diferença estatisticamente significativa mesmo após ajustes para idade, sexo, tabagismo e pressão arterial. Após um ano de tratamento medicamentoso, um incremento de 20% da distensibilidade aórtica foi observado no grupo AR, desempenho mantido após dois anos de seguimento. A melhora da distensibilidade aórtica aconteceu em ambos os braços de tratamento da AR e não esteve associada a resposta terapêutica avaliada pelo DAS28.

Ainda que a aplicabilidade clínica do rastreamento com a RnmCV seja limitada, os achados do estudo demonstram prejuízo da distensibilidade aórtica em pacientes com AR de início recente. O manejo farmacológico com metotrexato em monoterapia ou combinado a anti-TNF melhora a distensibilidade aórtica, mesmo que a remissão não tenha sido alcançada.

Plein S, et al.

Cardiovascular effects of biological versus conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug therapy in treatment-naïve, early rheumatoid arthritis.

Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79: 1414-1422.

Impacto da poluição do ar sobre a falha do tratamento com agentes biológicos nas artropatias inflamatórias crônicas

Modificável como o tabagismo, a poluição do ar, particularmente decorrente da combustão fóssil, é um fator de risco ambiental implicado na patogênese de algumas artropatias inflamatórias crônicas, particularmente a artrite reumatóide. Contudo, ainda não conhecemos bem o impacto da poluição atmosférica sobre a resposta ao tratamento medicamentoso instituído.

Recente estudo avaliou pacientes na cidade de Verona, região com elevados índices de poluição atmosférica para os padrões europeus. Os pesquisadores avaliaram a contribuição dos níveis médios de monóxido de carbono, dióxido nítrico e óxidos de nitrogênio mensurados 60 dias antes da consulta com o reumatologista sobre a falha ao tratamento com biológicos.

A partir da análise de 282 pacientes com artrite reumatóide, psoríase ou espondilite anquilosante, os autores demonstraram que a necessidade de troca de agentes biológicos foi precedida por níveis médios significativamente mais elevados de poluentes quando comparado a consultas onde o paciente estava estável sem necessidade de ajuste terapêutico.

O estudo reforça um conceito com enorme aplicabilidade clínica e nos faz refletir sobre o quanto o estilo de vida pode impactar sobre as manifestações clínicas das mais diversas doenças autoimunes. É nosso papel como reumatologistas reforçar que, a despeito do fator de risco genético, há gatilhos inflamatórios modificáveis. Um estilo de vida com menor exposição a produtos industrializados e multiprocessados, menos poluição e menos estresse, pode minimizar a necessidade de medicamentos e prolongar sua retenção em longo prazo.

Adami G, et al.

Environmental Air Pollution Is a Predictor of Poor Response to Biological Drugs in Chronic Inflammatory Arthritides.

ACR Open Rheumatol. 2021 Jul;3(7):451-456.



Haja coração! Segurança cardiovascular da hidroxiquina

A hidroxiquina (HCQ) é utilizada no tratamento das doenças reumáticas há mais de 50 anos, com efeitos benéficos pleiotrópicos, especialmente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Durante a pandemia pela Covid-19, em um contexto clínico bem diferente daquele de pacientes com doenças reumáticas imunomediadas, houve um debate intenso sobre a segurança da HCQ, especialmente quanto a eventos adversos cardiovasculares, risco de arritmias e piora da morbimortalidade. A HCQ pode prolongar o intervalo QT, fator de risco para torsade de pointes e potencial arritmia ventricular.

Com o objetivo de avaliar a segurança cardiovascular da HCQ em pacientes com artrite reumatóide (AR), foram acompanhados durante 12 meses após início da terapia 8852 veteranos dos Estados Unidos diagnosticados com AR entre outubro de 2001 e dezembro de 2017: 4426 estavam em uso de HCQ e 4426 em uso de outro medicamento modificador do curso da doença (MMCD).

Os pacientes tinham em média 64 \pm 12 anos, 14% eram mulheres e 28% eram afro-americanos. Apenas três eventos de síndrome do QT longo (0,03%) foram observados, dois dos quais ocorreram em pacientes recebendo HCQ. Das 56 hospitalizações relacionadas à arritmia (0,63%), 30 ocorreram em pacientes do grupo HCQ [HR 1,16 (0,68-1,95, IC95%)]. A mortalidade global foi de 144 (3,25%) e 136 (3,07%) nos pacientes com HCQ e naqueles em uso de outros MMCD's, respectivamente [HR 1,06 (0,84-1,34, IC 95%)]. Durante os

primeiros 30 dias de acompanhamento, não foram observados eventos de síndrome QT longo, ocorreram apenas duas hospitalizações relacionadas a arritmia (nenhuma no grupo HCQ) e 13 óbitos, seis dos quais no grupo HCQ.

Este estudo corrobora que a incidência de síndrome do QT longo e hospitalização relacionada à arritmia são baixos em pacientes com AR durante o primeiro ano após o início do HCQ ou outro MMCD não biológico. No cenário clínico da RA, a HCQ não está associada a maior risco de eventos cardiovasculares adversos ou morte.

Faselis C et al.

Cardiovascular Safety of Hydroxychloroquine in US Veterans With Rheumatoid Arthritis.

Arthritis & Rheumatology 2021; 73: 1589-1600. DOI 10.1002/art.41803.

Promessa do rituximabe para o tratamento do espessamento cutâneo na esclerose sistêmica

Apesar dos avanços na última década, o tratamento medicamentoso da esclerose sistêmica e seus acometimentos visceral e cutâneo ainda apresenta inúmeras necessidades não atendidas.

Recentemente, Yoshizaki e colaboradores avaliaram o papel do rituximabe na melhora do escore cutâneo em 56 pacientes japoneses com média de idade de 49 anos (96% mulheres). Os pacientes foram randomizados para receber rituximabe (375 mg/m²) ou placebo, uma vez por semana durante 4 semanas. Após 24 semanas de seguimento, o grupo rituximabe apresentou redução média de 6,3 pontos no escore cutâneo, enquanto o grupo placebo experimentou aumento médio de 2,4 pontos.

Sem diferença entre os grupos, a infecção de vias aéreas superiores foi o evento adverso mais comum.

Ainda que a eficácia e segurança do rituximabe no tratamento do espessamento cutâneo da esclerose sistêmica tenham sido demonstradas, é importante destacar que o número de pacientes avaliados é pequeno, além de ter incluído exclusivamente pacientes japoneses.

Apesar da indicação *off-label*, o rituximabe já faz parte do arsenal de tratamento da esclerose sistêmica, particularmente para doença intersticial pulmonar refratária a medicações como a ciclofosfamida e o micofenolato. Caso os achados da presente análise sejam confirmados em estudos mais robustos, é possível que o rituximabe venha a ser usado mais precocemente na esclerose sistêmica, especialmente no cenário de pacientes com pior prognóstico.

Ebata, S. et al.

Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial.

Lancet Rheumatol. 3, E489-E497 (2021).

Uma tesoura revolucionária – cortando fora o que não presta na amiloidose

Em 2020, duas cientistas, a francesa Emmanuelle Charpentier e a norte-americana Jennifer A. Doudna, ganharam o prêmio Nobel de Química por terem desenvolvido a técnica da edição de genoma chamada Crispr/Cas9. A técnica consiste, de maneira simplista, de uma enzima que corta o DNA em um local pré-determinado e une as pontas restantes.

Desde que Charpentier e Doudna descobriram as tesouras genéticas Crispr/Cas9, em 2012, seu uso explodiu. Essa ferramenta contribuiu para muitas descobertas importantes como o desenvolvimento de plantas resistentes a pragas (campo original das pesquisadoras). Mas era uma questão de tempo para que esta ferramenta fosse empregada na prática médica. Recente estudo publicado na NEJM, mesmo envolvendo apenas 6 pacientes, pode ser considerado um marco no uso desta técnica.

A amiloidose por transtirretina, também chamada de amiloidose ATTR, é uma doença grave caracterizada pelo acúmulo progressivo de transtirretina mal dobrada (TTR) nos tecidos, predominantemente em nervos periféricos e no coração. Ela pode ser hereditária ou adquirida.

Os autores utilizaram o agente NTLA-2001, baseado na técnica de CRISPR-Cas9, em seis pacientes com amiloidose ATTR, todos com neuropatia periférica. O objetivo era diminuir a concentração da proteína ATTR no soro por meio da deleção do gene ATTR.

Em estudo de fase I, foram avaliados a segurança e



efeitos farmacodinâmicos de doses únicas de NTLA-2001 (0,1 mg por quilograma em 3 pacientes e 0,3 mg por quilograma em outros 3 pacientes). Estudos pré-clínicos em primatas mostraram nocaute durável de TTR após uma única dose.

Avaliações sequenciais de segurança durante os primeiros 28 dias após a infusão revelou poucos eventos adversos, a maioria de grau leve. Efeitos farmacodinâmicos dose-dependente foram observados de maneira inequívoca. No dia 28, a redução média na concentração de proteína TTR sérica em relação à linha de base foi de 52% (intervalo, 47 a 56) no grupo que recebeu uma dose de 0,1 mg por quilograma e de 87% (variação, 80 a 96) no grupo que recebeu dose de 0,3 mg por quilograma.

A publicação não apresenta dados sobre a avaliação clínica dos pacientes, desfecho aguardado para estudos subsequentes. A utilização da metodologia em doença rara abre novas perspectivas para o estudo e abordagem terapêutica de pacientes assistidos pela reumatologia.

Gillmore JD et al.

CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis.

N Engl J Med 2021; 385:493-502.

Inibidores da JAK – imunossupressores polivalentes – o caso do tofacitinibe na arterite de Takayasu

O diagnóstico e manejo clínico da arterite de Takayasu (AT) costuma ser um desafio da prática clínica. Base do tratamento da AT, o uso de corticosteroides e imunossupressores como ciclofosfamida, metotrexato, leflunomida, azatioprina e micofenolato mofetil permite que cerca de 60 a 80% dos pacientes alcancem a remissão, muito embora ainda com grande taxa de recidiva – 50%. Neste cenário, novas estratégias de tratamento são bem-vindas.

Um novo estudo comparou o inibidor da janus quinase (JAK) 1 e 3, tofacitinibe (TOFA), com metotrexato (MTX) em pacientes com AT. O mesmo grupo havia demonstrado que a via de sinalização JAK/STAT é importante na fibrose vascular mediada por IL-6 na AT, além demonstrar que os inibidores de JAK poderiam diminuir subconjuntos de células Th1 e de células Th17 e incrementar a população de células T regulatórias (T_{reg}) na AT.

Cinquenta e três pacientes com AT ativa foram incluídos numa coorte prospectiva observacional (não cega e não-randomizada). Vinte e sete pacientes foram tratados com corticosteroide e TOFA (5 mg de 12/12 horas), e 26 pacientes foram tratados com corticosteroide e MTX (15 mg semanais). Em seguimento de 12 meses, os objetivos primários, remissão completa (RC) e remissão parcial (RP), foram avaliados no 6º, 9º e 12º mês. A recidiva foi avaliada durante os 12 meses de tratamento. RC foi definida pela presença de quatro critérios mandatórios: (1) nenhum sintoma sistêmico novo ou agravado, (2) nenhum sintoma ou sinal vascula-

res novo ou agravado, (3) VHS \leq 40 mm/hora e (4) Prednisona em dose \leq 15 mg/dia. A RP foi definida como uma combinação de 2 critérios (quaisquer 2 critérios de 1, 3 ou 4). A recidiva foi definida como reativação da atividade de doença (critérios NIH \geq 2 pontos) para pacientes que tinham alcançado a RC ou a RP.

O efeito do tratamento foi também avaliado em termos de redução dos marcadores inflamatórios (VHS e PCR), alterações na imagem vascular (progressão, melhora ou estabilização da doença), redução da dose de corticosteroide, eventos adversos e segurança.

A taxa de RC foi significativamente maior no grupo TOFA do que no grupo MTX (6 meses: 85,19% versus 61,54%, $p = 0,07$; 12 meses: 88,46% versus 56,52%, $p = 0,02$). Durante o seguimento de 12 meses, os pacientes do grupo TOFA apresentaram tendência a menor taxa de recidiva (11,54% versus 34,78%, $p = 0,052$) e mediana de tempo livre de recidiva mais longa (11,65 \pm 0,98 versus 10,48 \pm 2,31 meses, $p = 0,03$). A dose média de corticosteroide no 3º, 6º e 12º mês foi menor no grupo TOFA do que no grupo MTX ($p < 0,05$). Não foi observada diferença na melhora ou na progressão da doença na imagem entre os dois grupos ($p > 0,05$), enquanto a prevalência de efeitos colaterais foi baixo em ambos os grupos (TOFA 3,70% versus MTX 15,38%, $p = 0,19$).

Os autores concluíram que o TOFA foi superior ao MTX para indução de remissão completa na AT, com tendência de prevenir recaídas e permitir maior redução da dose do corticosteroide.

Apesar das limitações de um estudo observacional não randomizado, os resultados apontam para uma nova abordagem em pacientes com AT. Os inibidores da JAK se mostram cada vez mais versáteis na prática reumatológica, e nas vasculites de grandes vasos em particular, cenário clínico onde a IL-6 tem papel de destaque.

Kong X et al.

Treatment efficacy and safety of tofacitinib versus methotrexate in Takayasu arteritis.

Ann Rheum Dis 2021;0:1-7.

Uma doença rara, uma droga cara – podemos fazer melhor?

A granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GPEA), anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss) é uma vasculite ANCA-associada caracterizada por asma, envolvimento otorrinolaringológico, eosinofilia tecidual e sérica e manifestações de vasculite sistêmica. O tratamento baseia-se principalmente no uso de corticosteroides sistêmicos e inalatórios.

O curso crônico e recidivante coloca os pacientes com GPEA em risco de dano permanente a tecidos e órgãos e de toxicidade relacionada ao uso dos corticosteroides. Para o melhor controle da doença e também para poupar corticosteroide, frequentemente outros imunossupressores são utilizados.

O mepolizumabe, anticorpo monoclonal direcionado à IL-5, principal citocina envolvida na maturação, diferenciação e sobrevivência dos eosinófilos, representa uma nova opção terapêutica na GPEA. O mepolizumabe é aprovado na dosagem de 100 mg/mês por via subcutânea para o tratamento de asma eosinofílica grave e de 300 mg/mês para a síndrome hipereosinofílica e para GPEA.

Medicação de alto custo, o mepolizumabe tem uso muito limitado em vários países. Recentemente, pequenos estudos relataram o uso bem-sucedido de mepolizumabe 100 mg/mês, especialmente para o controle das manifestações respiratórias.

Estudo multicêntrico recente investigou a eficácia e segurança do mepolizumabe (100 vs 300mg/mês) em uma grande coorte europeia de pacientes com GPEA. Foram incluídos, de maneira retrospectiva, pacientes com GPEA tratados com mepolizumabe (100 ou 300 mg/mês) nos centros de recrutamento de oito países europeus no período de 2015 a 2020. A resposta ao tratamento foi avaliada do mês 3 ao 24 (T3-T24) após o início do mepolizumabe. A resposta completa (RC) foi definida como nenhuma atividade da doença (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS = 0) e uma dose de prednisona \leq 4mg/dia. Os desfechos respiratórios incluíram asma e exacerbações otorrinolaringológicas.

Duzentos e três pacientes foram avaliados, dos quais 191 em dose estável (158 mepolizumabe 100mg/mês, e 33 em uso de 300 mg/mês). No T3, 25 pacientes (12,3%) apresentaram RC. As taxas de RC aumentaram para 30,4% e 35,7% em T12 e T24 e eram similares entre as doses 100 e 300 mg /mês.

O mepolizumabe levou a uma redução significativa no BVAS, na dose de prednisona e na contagem de eosinófilos em todo o período do estudo, também sem diferenças significativas entre as doses de 100 e 300 mg/mês.

Oitenta e dois pacientes (40,4%) apresentaram exacerbações da asma: 57/158 (36%) com 100 mg/mês e 17/33 (52%) em 300mg/mês. Trinta e um (15,3%) sofreram exacerbações otorrinolaringológicas. Quarenta e quatro pacientes (21,7%) apresentaram eventos adversos, sendo a maioria não grave (38/44).

O estudo demonstrou que o mepolizumabe nas doses 100 ou 300 mg/mês é eficaz no tratamento da GPEA. Embora um ensaio controlado seja recomendado para avaliar a eficácia da dose menor, os achados do presente estudo demonstrando eficácia preservada para um terço da dose podem reduzir significativamente o custo do tratamento. Custos menores podem permitir o uso mais precoce desta medicação com menor dose de corticosteroide e menos lesões de órgãos-alvo.

Bettl A et al.

Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA): a European multicenter observational study.

Arthritis Rheumatol. 2021 Aug 4. Online ahead of print.



Afinal, qual o melhor índice para avaliação da atividade de doença e remissão em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico?

Doença com manifestações clínicas heterogêneas e pleomórficas, o desenvolvimento de métricas precisas e robustas para a avaliação da atividade de doença em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) permanece como grande desafio. Apesar dos primeiros índices para avaliação de atividade de doença (SLEDAI) terem surgido quase que simultaneamente àqueles utilizados na artrite reumatoide (DAS28), ainda não está claro qual a melhor medida de desfecho para medir a atividade da doença, bem como sua relação com desfechos clínicos ao longo da evolução.

Lacuna importante a ser preenchida, a mensuração da atividade e remissão de doença em pacientes com LES tem tido novos desenvolvimentos. Em 2019, foi publicado o estudo sobre o desenvolvimento e validação do SLE Disease Activity Score (SLE-DAS). O índice foi mais sensível para detectar mudança clinicamente significativa e melhor performance para prever dano quando comparado ao SLEDAI-2K.

Estudo recente traz novidades sobre a matéria. O estudo é resultado de uma cooperação italo-francesa (coorte de derivação e validação, respectivamente), além de uma análise post hoc do estudo BLISS-76 (validação). O objetivo era definir as categorias de atividade de doença e remissão de acordo com o SLE-DAS. Em cada local, o paciente foi classificado em três categorias: remissão, atividade leve ou moderada/grave. O DORIS (Definition Of Remission In SLE) foi considerado o padrão ouro para definição de remissão. Os pontos de corte SLE-DAS foram derivados e avaliados com posterior desenvolvimento de calculadora online.

Foram incluídos 1190 pacientes com LES, dos quais 221 na coorte de derivação e 969 nas coortes de validação (150 de Cochin; 819 de BLISS-76). Durante o processo de derivação, foram encontrados os limiares:

- SLE-DAS $\leq 2,08$: remissão
- $2,08 < \text{SLE-DAS} \leq 7,64$: atividade leve
- SLE-DAS $> 7,64$: atividade moderada/grave

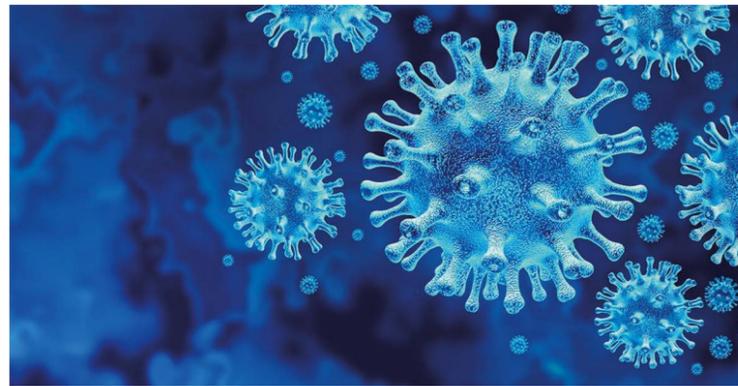
Para a validação na coorte francesa de Cochin, a sensibilidade e a especificidade foram acima de 90%, 82% e 95% para remissão, atividade leve e moderada/grave, respectivamente. A remissão baseada no SLE-DAS mostrou sensibilidade de 100% e especificidade acima de 97%.

Embora necessite de uma calculadora para ser realizada, o SLE-DAS pode ser uma ferramenta útil para melhor definição do estado de remissão clínica e categorias de atividade da doença no LES.

Jesus D *et al.*

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) enables accurate and user-friendly definitions of clinical remission and categories of disease activity.

Ann Rheum Dis 2021; 0:1–7.



Fenótipo osteometabólico na Covid-19: Implicações para prática clínica

Desde a emergência da pandemia de Covid-19, diversos relatos, séries de casos e estudos observacionais têm apontado para um fenótipo clínico tipicamente caracterizado por hipocalcemia aguda generalizada e hipovitaminose D crônica, bem como uma alta prevalência de fraturas vertebrais morfométricas. Anormalidade bioquímica de alta prevalência, a hipocalcemia tem sido descrita em taxas que variam de 60% dos pacientes na admissão hospitalar a 75% durante a hospitalização. Por sua vez, a hipovitaminose D também é observada no cenário da Covid-19 e têm significativa associação com desfechos clínicos. Completando o fenótipo, as fraturas vertebrais morfométricas parecem ser uma das comorbidades mais comuns da Covid-19. Associadas a maior risco de pneumonia e complicações da Covid-19, as deformidades vertebrais têm clara implicação prognóstica. De fato, hipocalcemia, hipovitaminose D e fraturas vertebrais apresentam associação com a gravidade da infecção por Sars-CoV-2.

Em virtude da relevância prognóstica deste fenótipo osteometabólico, seus componentes podem ser alvos adequados para avaliação laboratorial e radiológica, bem como possíveis alvos para prevenir a infecção por Sars-CoV-2 e desfechos negativos na Covid-19. Estudos têm sugerido que a reposição de vitamina D na população em geral (particularmente em pacientes de alto risco para deficiência de vitamina D) e a estrita adesão ao tratamento com medicamentos anti-fratura, sem descontinuações inadequadas, melhora desfechos associados à Covid-19. Os suplementos de cálcio devem ser considerados em pacientes com hipocalcemia aguda hospitalizados com Covid-19, particularmente naqueles com hipocalcemia grave. A hipocalcemia e seus efeitos potencialmente prejudiciais no sistema nervoso central e cardíaco devem ser imediatamente tratados.

Puig-Domingo, *et al.*

Covid-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology.

Endocrine 72, 301–316 (2021).