

REUMATO

ISSN 2675-0902
Ano 6 • N.º 1 • 2024

MINAS

Revisão

Pneumopatia intersticial com características autoimunes – interface pneumologia e reumatologia

Célio de Barros Barbosa e
Fabíola Mafía Meira

Atualização

Dengue e doenças reumáticas imunomediadas

Viviane Angelina de Souza e
Anna Carolina F. M. Gomes Tavares



Sociedade Mineira de
Reumatologia

reumatominas.com.br



CEO:

Marielza Ribeiro

Diretora executiva:

Manuela Borges

ADM./RH:

Kelly Miranda

Financeiro:

Marcos Henrique Sabbag

Diretora de assuntos médico-científico:

Fahyme Costa

Gerente de produção:

Mariana Nicolai

Coordenador de produção:

Felipe Yuri

Diagramação:

Victor Mancilha

Gerente editorial científico:

Marcos Malaquias

Pedro Monteiro

Departamento científico:

Andressa Pinheiro

Beatriz da Costa

Coordenadora de revisão:

Aileen Monteiro

Revisão:

Giulia Carvalho

Natasha Barbosa

Banco de imagens:

Shutterstock

REUMATO MINAS

É uma publicação trimestral da Planmark Agência de Comunicação Científica. Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade do anunciante. O conteúdo desta publicação reflete exclusivamente a opinião dos autores e não necessariamente a opinião da Planmark Agência de Comunicação Científica ou da Sociedade Mineira de Reumatologia.

©2024 Planmark Agência de Comunicação Científica. Todos os direitos reservados e protegidos pela lei 9.610 de 19/02/1998. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida sem autorização prévia, por escrito, da Planmark Agência de Comunicação Científica, sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros. OS 14703 - maio24

FALE COM A GENTE**ATENDIMENTO AO LEITOR**

Envie suas perguntas, críticas e sugestões para a redação: Grupo Planmark - Rua Dona Brígida, 754, CEP 04111-081, Vila Mariana, São Paulo, SP
E-mail: cientifico@grupoplanmark.com.br

EDITORIAL

Prezados associados e leitores,

É com grande alegria que publicamos mais uma edição da Reumatominas para vocês.

Tendo em vista o número crescente de casos de dengue e outras arboviroses em todo o Brasil, nesta edição, a Dra. Viviane Angelina Souza e a Dra. Anna Carolina Tavares contribuíram com uma importante atualização sobre a interface entre a dengue e as doenças reumáticas imunomediadas, englobando também comentários sobre as vacinas disponíveis contra a dengue. Está imperdível!

Além disso, trouxemos também uma revisão sobre a pneumopatia intersticial com características autoimunes, uma condição clínica relativamente nova que frequentemente representa um desafio diagnóstico tanto para reumatologista quanto para o pneumologista.

Espero que aproveitem a leitura!

Um abraço,

Gustavo Balbi

Editor da Reumatominas

**Prezados colegas,**

A Sociedade Mineira de Reumatologia está amplamente envolvida nos preparativos da SBR 2024 que acontecerá de 18 a 21 de setembro no Minascentro, em Belo Horizonte. O maior congresso de nossa especialidade reunirá os principais nomes da reumatologia nacional além de convidados internacionais que trarão atualizações, consensos e projetos para o futuro da reumatologia.

Estamos trabalhando arduamente para fazer desse evento um grande sucesso e contamos com a participação de todos os mineiros.

Além do congresso, os projetos da SMR continuam e lançaremos em breve, na área restrita do nosso site, uma plataforma de aulas com o objetivo de levar mais uma ferramenta de educação continuada para os sócios.

Nossa revista está cada vez melhor e se consolida a cada edição como uma leitura de alto nível científico.

O podcast Reumatominas é outro sucesso e nossas Esquinas do Reumatismo continuam!

A SMR cresce a cada dia com a participação de cada reumatologista e está sempre aberta a sugestões, críticas e a participação de todos.

Abraço,

Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

Presidenta da SMR



Sumário

5

Eventos

Sociedade Mineira de Reumatologia promove o V Curso de Revisão para a Prova de Título de Especialista

6

História

Explorando a história da síndrome de Sjögren: da descoberta à era moderna

Maria Eugênia Teixeira Bicalho

8

Atualização

Dengue e doenças reumáticas imunomediadas

Viviane Angelina de Souza e Anna Carolina F. M. Gomes Tavares

14

Headlines

Achiles de Almeida Cruz Filho

18

Revisão

Pneumopatia intersticial com características autoimunes – interface pneumologia e reumatologia

Célio de Barros Barbosa e Fabíola Mafia Meira

24

Caso clínico

Doença relacionada à IgG4 simulando tumor renal: um relato de caso

Mônica Cristina Toledo Pereira Gustavo Henrique Moreira Gomes Gabriel Henrich Marques Gonçalves, Ingridy Maria Diniz Melo Azevedo, Lucas Rausch Côrtes e Victor Hugo Rezende da Costa

27

Drogas em reumatologia

Medicamentos em reumatologia: belimumabe

Isaac Felipe Leite Braz

Eventos

Sociedade Mineira de Reumatologia promove o V Curso de Revisão para a Prova de Título de Especialista

Anualmente, a Sociedade Brasileira de Reumatologia realiza o Exame de Suficiência para obtenção do Título de Especialista em Reumatologia (ESTER), cujo objetivo é identificar o profissional médico apto a exercer a especialidade com competência, ética e responsabilidade.

Nos dias 09 e 10 de março de 2024, a Sociedade Mineira de Reumatologia promoveu o V Curso de Revisão para a Prova de Título de Especialista, realizado na Associação Médica de Minas Gerais. Nele, os residentes de todos os serviços de reumatologia do estado tiveram a oportunidade de revisar e treinar as habilidades exigidas para a prova.

Compondo o cronograma do evento, grandes nomes da reumatologia mineira ministraram palestras teóricas e participaram dos treinamentos práticos dos residentes.



Explorando a história da síndrome de Sjögren: da descoberta à era moderna

Maria Eugênia Teixeira Bicalho

Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) (2019-2021) e Reumatologista pelo HC-FMUSP (2021-2023)

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune sistêmica que afeta principalmente as glândulas exócrinas, resultando em sintomas de xerostomia e xeroftalmia devido à inflamação das glândulas salivares e lacrimais. Além disso, pode apresentar manifestações sistêmicas e também órgão-específicas, além de complicações potenciais, como linfoma de células B.

A SS, nomeada em homenagem ao oftalmologista Henrik Sjögren, nascido em 1899, tem o início da sua história associada a uma série de relatos de casos publicados durante o século XIX, antes da contribuição do médico. Inicialmente, a SS foi descrita como uma desordem envolvendo glândulas salivares e lacrimais, e posteriormente como uma doença autoimune sistêmica com manifestações extraglandulares.

O período antes de Henrik Sjögren testemunhou diversos relatos de casos descrevendo secura ocular e oral simultânea. Vários médicos contribuíram para a compreensão da SS, incluindo Thomas Leber, Hutchison, WB Hadden, Johann Mikulicz-Radecki e Henri Gougerot. Esses relatos destacaram a secura

ocular e oral como sintomas inerentes à doença, embora sua natureza sistêmica não tenha sido plenamente reconhecida na época.

Sjögren foi um oftalmologista sueco cuja pesquisa pioneira levou à compreensão moderna da SS. Em sua tese de doutorado de 1933, ele descreveu detalhadamente características clínicas de 19 mulheres com SS, observando que a condição era uma doença sistêmica, não apenas uma desordem ocular. Ele criou o termo “*ceratoconjuntivite sicca*” para descrever as manifestações oculares da doença e enfatizou sua distinção da xeroftalmia causada por deficiência de vitamina A. Embora sua tese tenha sido inicialmente rejeitada, a tradução para o inglês em 1940 e o trabalho de outros pesquisadores, como Stephan von Grösz, levaram ao reconhecimento internacional da SS como uma entidade clínica distinta.

A partir dos anos 1950, a SS foi reconhecida como uma doença autoimune. As décadas seguintes testemunharam avanços significativos no entendimento da SS, incluindo a identificação de autoanticorpos anti-SSA (anti-Ro) e anti-SSB (anti-La), a descrição de



anormalidades imunológicas subjacentes e a classificação de pacientes com base em critérios clínicos e sorológicos.

Os critérios de classificação preliminares europeus para a SS foram propostos em 1993 e amplamente utilizados por dez anos. Em 2002, foram reexaminados, e sua versão revisada, os critérios do Consenso Americano-Europeu (AECG), tornaram-se padrão. Em 2016, novos critérios de classificação para SS foram endossados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR), com um grupo de trabalho ACR-EULAR, e são aceitos até hoje.

Desde o início da década atual, há uma proposta, entre os especialistas, de mudança da nomenclatura de síndrome para doença. Essa designação tem como base os avanços na compreensão sobre os

mecanismos patogênicos nas duas últimas décadas, que permitem caracterizá-la não apenas como um conjunto de sinais e sintomas, mas como uma entidade nosológica distinta.

Embora muitos progressos tenham sido feitos na compreensão e manejo da SS, desafios persistem na elaboração de critérios categóricos de classificação e na identificação de biomarcadores mais específicos da doença. Avanços na biologia molecular e no tratamento com agentes biológicos oferecem esperança para uma abordagem mais eficaz ao tratamento da SS. Ao aproveitar a experiência passada e continuar pesquisando novos biomarcadores e tratamentos, espera-se que novos capítulos na história da SS possam ser escritos em um futuro próximo.

Referências

1. Baldini C, Bombardieri S. Introduction: History of Sjögren's Syndrome. In: Baldini C, Bombardieri S, editors. Sjögren` Syndrome: Novel Insights in Pathogenic, Clinical and Therapeutic Aspects. 2016. p. 1-9.
2. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16047.
3. Baer AN, Hammit KM. Sjögren's Disease, Not Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2021;73:1347-8.

Dengue e doenças reumáticas imunomediadas

Definição e epidemiologia

As arboviroses são doenças transmitidas por artrópodes hematófagos, como mosquitos e carrapatos. A dengue é a principal causa de arbovirose. O vírus da dengue (DENV) é do tipo RNA de fita simples, do gênero *Flavivirus*. Atualmente, circulam quatro sorotipos do DENV.^{1,4} O DENV é transmitido principalmente pela picada de um mosquito vetor infectado, sendo o *Aedes aegypti* o mais comum, embora outras espécies (por exemplo, *Aedes albopictus*) também possam causar a transmissão.^{1,3}

A primeira referência à dengue no Brasil foi feita durante o período colonial. O primeiro caso foi descrito na cidade de Recife, em 1685. Sete anos depois, em Salvador, uma epidemia de dengue causou 2 mil mortes. O surto de dengue de 1846 também foi considerado uma epidemia, atingindo vários estados, como Rio de Janeiro e São Paulo. O *Aedes aegypti* foi erradicado do Brasil na década de 1950, mas resurgiu na década de 1980.⁴

A dengue é endêmica no Brasil, com a ocorrência de casos durante o ano todo, tendo um padrão sazonal, que é coincidente com períodos quentes e chuvosos, quando são observados o aumento do número de casos e um risco maior para epidemias.⁵

De acordo com dados do Painel de Monitoramento de Arboviroses do Ministério da Saúde, o Brasil registrou em 2024, até o momento, 3.105.315 casos prováveis da doença e 1.292 óbitos confirmados pela dengue.⁶

Imunologia da dengue

Após a picada do mosquito, ocorre a inoculação do vírus junto com proteínas salivares, resultando no recrutamento de células imunológicas suscetíveis para o local da infecção. As células mieloides são um alvo chave da infecção por DENV, incluindo monócitos, macrófagos e células dendríticas. Uma primeira infecção por DENV resulta em uma resposta inata precoce caracterizada pela estimulação do interferon



Viviane Angelina de Souza

Professora de Reumatologia e da Pós-Graduação em Saúde/Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); Coordenadora da Comissão de Doenças Endêmicas e Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)

Anna Carolina F. M. Gomes Tavares

Reumatologista Clínica e Pediátrica; Preceptora do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG); Mestre em Saúde do Adulto pela Faculdade de Medicina (FM) da UFMG; Membro da Comissão de Doenças Endêmicas e Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)

gama (IFN γ). Em infecções subsequentes os anticorpos de ligação, não neutralizantes, induzidos pela exposição prévia ao DENV facilitam a infecção de células mieloides, produzindo uma população maior de vírus e exacerbando a gravidade da doença em um processo chamado aumento extrínseco dependente de anticorpos (ADE). Esse processo também pode suprimir a estimulação do IFN γ e a imunidade inata e induzir uma resposta Th2 dominada pela secreção de interleucina (IL)-10, minimizando a indução de outras citocinas pró-inflamatórias e dificultando a resposta imune celular e humoral precoce. Acredita-se que o ADE aumente a replicação do vírus neste estágio inicial e eleve o risco de progressão para dengue grave.³

Respostas de células T

As células T específicas para DENV podem desempenhar um papel protetor e patogênico durante a infecção. As células T CD8+ induzidas por infecção prévia por DENV demonstraram ter baixa

afinidade pelo novo sorotipo infectante, com pouca função citotóxica, o que resulta em atraso na depuração viral e estimulação de citocinas pró-inflamatórias que controlam a doença. No entanto, um papel protetor também tem sido descrito, com respostas de células T CD8+ específicas para DENV produtoras de citocinas e alelos específicos de antígeno leucocitário humano (HLA) associados à redução da viremia e redução da probabilidade de progressão para dengue grave. Células CD4+ específicas para DENV promovem ativação de células T CD8+ e estimulam células B. Indivíduos com múltiplas exposições anteriores a DENV têm populações de células CD4+ citotóxicas expandidas e que poderiam exercer função protetora.³

A infecção primária fornece imunidade duradoura a um vírus do mesmo sorotipo, mas imunidade a outros sorotipos de dengue é transitória, permitindo infecções por sorotipos diferentes.⁷

A síndrome hemofagocítica é conhecida por ser uma complicação rara, mas potencialmente fatal da

De acordo com dados do Painel de Monitoramento de Arboviroses do Ministério da Saúde, o Brasil registrou em 2024, até o momento, 3.105.315 casos prováveis da doença e 1.292 óbitos confirmados pela dengue

infecção por dengue, caracterizada por hiperinflamação, proliferação descontrolada de linfócitos ativados, febre prolongada, pancitopenia, icterícia e hepatoesplenomegalia. A característica patológica da linfocitose hemofagocítica (LHH) é conhecida como uma estimulação inadequada de macrófagos na medula óssea que resulta na fagocitose de células sanguíneas e na produção de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias.⁸

Quadro clínico

A infecção pelo DENV pode ser assintomática ou subclínica em 60% a 80% dos casos. O período de incubação entre a exposição e o início dos sintomas geralmente é de 4 a 10 dias.^{9,10}

Quando sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadro graves, podendo evoluir para o óbito.⁵

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a dengue sintomática pode ser classificada como dengue sem sinais de alerta, dengue com sinais de alerta ou dengue grave.¹¹

A dengue clássica é dividida em três fases: febril, crítica e de recuperação. Durante a fase febril, que pode durar de 2 a 7 dias, o paciente se apresenta com febre alta (39°C a 40°C), de início súbito. Além da febre, podem ocorrer rubor facial, eritema cutâneo, dor retro-orbitária, mialgias, artralgias, cefaleia, odinofagia, hiperemia conjuntival, anorexia, náuseas e vômitos.^{1,5}

O exantema ocorre em cerca de 50% dos casos, principalmente do tipo maculopapular, atingindo a face, tronco, membros, regiões palmar e plantar, podendo ocorrer com ou sem prurido, coincidindo com o desaparecimento da febre. Após a fase febril, a maioria dos pacientes se recupera progressivamente.^{1,5}

A fase crítica pode ocorrer em alguns pacientes, evoluindo para formas graves. Tem início com a defervescência (declínio) da febre, cerca de 3 a 7 dias após o início da doença. Ocorre aumento da permeabilidade capilar, plaquetopenia, aumento do hematócrito, além de alguns pacientes poderem evoluir com choque, disfunção orgânica, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e hemorragias.⁵

Os sinais de alarme podem estar presentes nessa fase da doença e são apresentados na tabela 1.

Diagnóstico

As arboviroses mais comuns podem apresentar sinais e sintomas semelhantes, sendo que o diagnóstico correto e manejo precoces são importantes para a evolução do quadro. A tabela 2 apresenta algumas dessas características que podem auxiliar no diagnóstico diferencial.⁵

Tabela 1. Sinais de alarme da dengue

| Sinais de alarme da dengue |
|---|
| Dor abdominal intensa e contínua |
| Vômitos persistentes |
| Acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural e derrame pericárdico) |
| Hipotensão postural ou lipotimia |
| Hepatomegalia > 2 cm abaixo do rebordo costal |
| Sangramento de mucosa |
| Letargia e/ou irritabilidade |

Fonte: Dengue – diagnóstico e manejo clínico. Adulto e criança. Ministério da Saúde. 6.ª edição.⁵

Tabela 2. Diagnóstico diferencial: dengue versus Zika versus Chikungunya

| Manifestação clínica/ laboratorial | Dengue | Zika | Chikungunya |
|------------------------------------|---------------------------------|---|---------------------------------|
| Febre (duração) | Febre alta (> 38°C) 2-7 dias | Sem febre ou febre baixa (≤ 38°C) 1-2 dias subfebril | Febre alta (> 38°C) 2-3 dias |
| Exantema | Surge do 3.º ao 6.º dia | Surge do 1.º ao 2.º dia | Surge do 2.º ao 5.º dia |
| Mialgia (frequência) | +++ | ++ | ++ |
| Artralgia (frequência) | Leve | Leve/moderada | Moderada/intensa |
| Edema articular (frequência) | Raro | Frequente | Frequente |
| Edema articular (intensidade) | Leve | Leve | Moderado a intenso |
| Conjuntivite | Rara | 50% a 90% dos casos | 30% |
| Cefaleia | +++ | ++ | ++ |
| Linfadenomegalia | + | +++ | ++ |
| Discreta hemorragia | ++ | Ausente | + |
| Acometimento neurológico | + | +++ | ++ |
| Leucopenia | +++ | ++ | ++ |
| Linfopenia | Incomum | Incomum | Incomum |
| Trombocitopenia | +++ | + | ++ |

Fonte: Adaptada de Brito e Cordeiro et al., 2016.¹²

Dengue e doenças reumáticas

Em relação ao sistema musculoesquelético, geralmente na fase aguda/febril, podem ocorrer artralgias e mialgias que raramente cronicam.¹

Zambrano et al. avaliaram a ocorrência de sintomas reumatológicos em 281 pacientes até 4 meses após infecção aguda pela dengue. Desses, 58,8% eram mulheres e 63,02% apresentavam persistência de queixa reumatológica na ocasião da avaliação, com algum grau de limitação para realização de atividades de vida diária (AVD). Dor ao deambular, para subir/descer escadas e dor noturna foram relatadas em 34,81%, 36,46% e 28,73% dos pacientes, respectivamente, sugerindo que a dengue pode estar relacionada a alterações reumatológicas crônicas, impactando as AVD e qualidade de vida.¹³

Um estudo brasileiro avaliou a evolução de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR) que apresentaram infecção pelo DENV. Em sete anos de seguimento, foram avaliados 69 pacientes com LES e 301 com AR, comparados a 416 controles não infectados. As principais alterações clínicas e laboratoriais apresentadas na fase aguda da infecção foram febre, cefaleia, alterações

hematológicas (anemia, leucopenia ou trombocitopenia), sintomas musculoesqueléticos (artralgia, fadiga ou mialgia) e gastrointestinais (diarreia, náuseas, vômitos ou dor abdominal). Dos pacientes infectados, 51 (13,7%) foram hospitalizados e ocorreram 5 óbitos, sendo que durante o acompanhamento, não houve nenhum óbito no grupo de pacientes não expostos ao DENV.¹⁴

A associação entre infecção pelo DENV e desenvolvimento de doenças reumatológicas imunomediadas foi avaliada em um estudo realizado em Taiwan. Foram incluídos 17.126 pacientes com LES, 15.531 pacientes com síndrome de Sjögren (SS), 37.685 pacientes com AR, 1.911 pacientes com esclerose sistêmica (ES), 1.277 pacientes com dermatomiosite (DM) e 892 pacientes com polimiosite (PM). O risco de LES (OR, 4,55; IC 95%, 2,77-7,46; p < 0,001) foi significativamente associado a uma história de infecção por dengue. No entanto, nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre infecção por dengue e SS (OR, 1,41; IC 95%, 0,88-2,26; p = 0,155), AR (OR, 1,03; IC 95%, 0,70-1,50; p = 0,888), ES (OR, 1,97; IC 95%, 0,38-10,29; p = 0,420), DM (OR, 0,54; IC 95%, 0,04-7,27; p = 0,641) ou PM (OR, 2,08; IC 95%, 0,23 -18,79; p = 0,513).¹⁵

A vacinação é a medida de saúde pública mais importante para prevenção tanto de dengue sintomática quanto hospitalizações e dengue grave

Pacientes em uso de imunobiológicos apresentam risco aumentado de infecções graves, virais ou bacterianas. Em um estudo que avaliou 293 pacientes em uso de terapia biológica para doenças reumáticas imunomediadas, 8 pacientes apresentaram infecção pelo DENV (anti-TNF, n = 6; rituximabe, n = 2). Nenhum desses pacientes evoluiu com casos de dengue grave.¹⁶

Não existe tratamento específico para a dengue, sendo então, indicadas medidas de suporte ambulatorial ou hospitalar, dependendo da gravidade e do tipo de apresentação do quadro clínico. Medidas simples, como uso de repelentes, controle de vetores e eliminação de criadouros, são fundamentais para reduzir a transmissão dessas infecções. A vacinação é a medida de saúde pública mais importante para prevenção tanto de dengue sintomática quanto hospitalizações e dengue grave.⁵

Vacina contra a dengue

Existem, no mercado, duas vacinas disponíveis:

1. Dengvaxia[®] (Sanofi Pasteur): vacina tetravalente, com **vírus vivo atenuado**, para ser aplicada em 3 doses, com intervalo de 6 meses entre as doses, para uso em pessoas que já tiveram dengue (somente para soropositivos).
2. QDENGGA[®] (Takeda): vacina tetravalente, com **vírus vivo atenuado**, para ser aplicada em 2 doses, com intervalo de 3 meses entre as doses, independentemente da história prévia positiva ou negativa para a infecção (soronegativos e soropositivos). Incorporada ao Plano Nacional de Imunizações desde janeiro de 2024.^{17,18}

A vacina QDENGGA[®], composta pelos 4 sorotipos do DENV, é liberada para uso em indivíduos entre 4 e 60 anos de idade. É contraindicada em gestantes e lactantes; pacientes com imunodeficiências primárias ou adquiridas, incluindo aqueles recebendo terapias imunossupressoras tais como quimioterapia ou altas doses de corticoides sistêmicos (20 mg/dia ou 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente por duas semanas ou mais) dentro de quatro semanas anteriores à vacinação; pessoas que convivem com vírus da imunodeficiência humana (HIV), com evidência de função imunológica comprometida; e pessoas com reação de hipersensibilidade em dose prévia. Pessoas com diagnóstico recente de dengue devem esperar 6 meses para dar início ao esquema de vacinação. Pessoas com dengue após a primeira dose de vacina devem manter o intervalo preconizado de 2 meses para completar o esquema, desde que a dose esteja prevista para intervalo superior a 30 dias do início dos sintomas.¹⁹

A eficácia clínica de QDENGGA[®] foi avaliada no estudo DEN-301, estudo pivotal de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.¹⁹⁻²¹ O desfecho primário é dengue confirmada virologicamente (DCV), ocorrendo de 30 dias a 12 meses após a segunda aplicação. Os desfechos secundários foram a prevenção de hospitalização devido à dengue sintomática, a prevenção de dengue sintomática por estado sorológico, por sorotipo, e a prevenção de dengue grave. As eficácias na prevenção de DCV sintomática por sorotipo foram 69,8%, 95,1%, 48,9% e 51%, respectivamente para DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, sendo a maioria dos casos por DENV-2. A eficácia de prevenção de hospitalizações foi 90,4%. Em soropositivos, a eficácia foi 76,1% vs. 66,2%, em soronegativos. A eficácia geral (por qualquer sorotipo) para dengue hemorrágica foi 85,9%, evidenciando que a vacinação é eficaz na prevenção tanto de dengue sintomática quanto eventos graves relacionados à infecção.²⁰

A eficácia geral da vacina para proteção de longo prazo para hospitalizações por dengue confirmada sorologicamente foi 84,1%.¹⁹

A imunogenicidade em indivíduos entre 18 e 60 anos de idade também foi avaliada. No mês 36 após a vacinação, as taxas de soropositividade eram 97,3%, 98,7%, 88,0% e 56,0% para DENV-1, -2, -3 e -4, respectivamente. As taxas de soropositividade para DENV-4 variaram significativamente, de acordo com status sorológico (89,5% em soropositivos versus 21,6% em soronegativos).²² A proteção contra a dengue é esperada em adultos, embora a magnitude da proteção seja desconhecida, quando comparados com crianças e adolescentes.¹⁹

Não há dados em pessoas maiores de 60 anos de idade e em pacientes com condições crônicas, incluindo pacientes com doenças reumáticas imunomediadas. Em pacientes candidatos à vacinação, a terapia imunossupressora deve ser iniciada após 4 semanas da dose recebida. A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) recomenda aos reumatologistas que sigam as mesmas orientações para a vacina de febre amarela considerando o cenário epidemiológico, tipo e atividade de doença e o grau de imunossupressão induzido pelo tratamento vigente. Recomenda-se uma suspensão temporária do tratamento para a administração segura das vacinas vivas atenuadas, em decisão compartilhada, caso o paciente esteja com atividade controlada ou inativa.²³

Dados de segurança e eficácia em crianças abaixo de 4 anos de idade não foram definidas.¹⁹

Os principais eventos adversos relatados foram dor no local da injeção (50%), cefaleia (35%), mialgia (31%),

eritema no local de injeção (27%), mal-estar (24%), astenia (20%) e febre (11%).¹⁹

Conclusão

A dengue é uma doença viral potencialmente grave e fatal, especialmente em pacientes em condições especiais, como os pacientes com doenças reumáticas imunomediadas em terapia imunossupressora. A prevenção, tanto com o controle de vetores e uso de repelentes quanto com a conscientização da população e a vacinação, é a melhor medida populacional a ser tomada no combate dessa arbovirose. Não há dados de segurança da vacina em pacientes em terapia imunossupressora e a decisão deve ser individualizada, levando em consideração a atividade de doença, tempo de remissão e o grau de imunossupressão. O perfil ideal de pacientes para vacinação são aqueles em remissão e em baixo grau ou sem imunossupressão.

Referências

- Duarte ALBP, Ranzolin A, Marques CDL, Valadares LDA. Arboviroses relacionadas a manifestações articulares. In: Moreira C, Shinjo SK. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 3.ª edição. Santana de Parnaíba. Editora Manole. 2023.
- Marques CDL, Ranzolin A, Cavalcanti GN, et al. Arboviruses related with chronic musculoskeletal symptoms. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(4):1015.
- Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, et al. Dengue. *Lancet*. 2024;403(10427):667-82.
- Salles TS, Sá-Guimarães TE, Alvarenga ESL, et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):264.
- Dengue – diagnóstico e manejo clínico. Adulto e criança. Ministério da Saúde. 6.ª edição. Disponível em <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-diagnostico-e-manejo-clinico-adulto-e-crianca>>. Acesso em: abr. 2024.
- Painel de monitoramento das arboviroses. Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>>. Acesso em: abr. 2024.
- Waickman AT, Newell K, Endy TP, et al. Biologics for dengue prevention: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther*. 2023;23(1):73-87.
- Giang HTN, Banno K, Minh LHN, et al. Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and meta-analysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors. *Rev Med Virol*. 2018;28(6):e2005.
- Montoya M, Gresh L, Mercado JC, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2357.
- Anderson KB, Gibbons RV, Cummings DA, et al. A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. *J Infect Dis* 2014;209:360–68.
- WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. Geneva: World Health Organization, 2009.
- Brito CA, Cordeiro MT. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49:537-43.
- Zambrano LI, Fuentes-Barahona IC, Pineda RP, et al. Assessment of Post-Dengue Rheumatic Symptoms Using the WOMAC and DAS-28 Questionnaires in a Honduran Population after a Four-Month Follow-Up. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(12):394.
- Abreu MM, Maiorano AC, Tedeschi SK, et al. Outcomes of lupus and rheumatoid arthritis patients with primary dengue infection: A sevenyear report from Brazil. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(5):749-55.
- Chen YW, Hsieh TY, Lin CH, et al. Association Between a History of Dengue Fever and the Risk of Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: A Nationwide, Population-Based Case-Control Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:738291.
- Deligny C, de Bandt M, Dehlinger V, et al. Dengue fever in patients under biologics. *J Clin Virol*. 2014;61(3):442-3.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2024c. Nota Técnica n.o 08 - Incorporação da vacina dengue (atenuada) no Sistema Único de Saúde (SUS) | 31 de janeiro de 2024. Acesso em: abr. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. Dossiê de Avaliação de Tecnologias em Saúde Preparado para a CONITEC: QDENGAR (Vacina Dengue 1, 2, 3 E 4 – Atenuada) Indicada Para a Prevenção de Dengue em Indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade | 28 de julho de 2023. Acesso em: abr. 2024.
- QDENGAR: subcutâneo. Responsável técnico Alex Bernacchi. São Paulo: Takeda Pharma, 2023.
- Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al. TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2009-19.
- Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1423-33.
- Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, et al. Long-term safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in children and adults: a randomized, placebo-controlled, phase 2 study. *J Infect Dis*. 2020.
- BRASIL. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Comissão de Doenças Endêmicas e Infeciosas, 2024. Nota SBR Sobre a Vacina da Dengue | 8 de fevereiro de 2024. Acesso em: abr. 2024.

HEADLINES

Achiles de Almeida Cruz Filho

Doutor e Livre-Docente em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Master of Pan American Rheumatology

Prevalence of clinically meaningful antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus varies by race and ethnicity

A presença de anticorpos antifosfolípidos (aPLs), autoanticorpos altamente patogênicos que podem desencadear trombose e complicações graves na gravidez, pode influenciar o curso do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e contribuir para danos a órgãos.^{1,2} Relatos da frequência de aPLs em pacientes com LES são altamente variáveis, variando de 11% a 86% dos pacientes, mas geralmente citados como 25% a 40%.^{3,4} A determinação da prevalência de aPLs é desafiada pela falta de padronização de ensaios para medir o anticoagulante lúpico (LAC) e pela falta de padronização de valores de corte em relatos de positividade de aPL para ensaios de anticardiolipina (aCL) e anticorpo anti- β 2 glicoproteína I (a β 2GPI). Alguns relatórios incluem qualquer teste de aPL positivo (valores > percentil 95), enquanto outros incluem apenas resultados de aPL clinicamente significativos (títulos moderados a altos) definidos por diretrizes internacionais e considerados fortemente associados a manifestações clínicas.⁴ Critérios para classificação

da síndrome antifosfolípide (APS) consideram apenas anticorpos aPL de títulos moderados a altos (≥ 40 unidades GPL/MPL) e/ou a presença de LAC.^{4,5} Títulos moderados a altos de anticorpos sozinhos fornecem uma base sólida para a estratificação de risco,^{4,5} enquanto títulos baixos não. A raça e a etnia influenciam a prevalência, as manifestações, a atividade da doença e a gravidade do LES e têm sido associadas a alguns autoanticorpos.⁶ No entanto, falta uma avaliação precisa da prevalência de anticorpos aPL clinicamente significativos em diversas populações de LES.

Comentário: Este texto, publicado como *letter*, por grupo americano, faz revisão e comentário sobre prevalência e significado de aPL no LES, mostrando que ainda faltam critérios mais precisos para essa definição.

Referência: doi: 10.1136/ard-2023-224952.

Evaluation of discontinuation for adverse events of JAK inhibitors and bDMARDs in an international collaboration of rheumatoid arthritis registers

Grupo suíço estuda efeitos da descontinuação por efeitos adversos dos JAKi e bDMARDs na AR, segundo um registro internacional. Estudados 46.911,3 cursos de tratamento, sendo 12.523 com JAKi (43% baricitinibe, 40% tofacitinibe, 15% upadacitinibe e 2% filgotinibe) e 21.391 com anti-TNF e 10.999 com outros tratamentos. O índice de descontinuação do tratamento por efeitos colaterais foi similar entre JAKi e anti-TNF, porém foi mais baixo com anti-TNF do que com tofacitinibe (0,81), porém, mais alto com anti-TNF do que com baricitinibe (1,15). Além disso, foi mais baixo com anti-TNF do que com JAKi em pacientes com mais de 65 anos de idade com pelo menos um fator de risco CV. Conclui-se que os JAKi em geral não são associados com mais descontinuações de tratamento na AR, mas alguns subgrupos mostram diferenças, especificamente

comparando anti-TNF com tofacitinibe. Portanto, essas interpretações devem ser encaradas com prudência, dado o desenho do presente estudo.

Comentário: presente estudo sugere que tofacitinibe é descontinuado mais vezes do que anti-TNF na AR, por efeitos adversos, o que os próprios autores recomendam prudência na interpretação. E mostram que em pacientes com mais de 65 anos de idade com pelo menos um fator de risco CV os JAKi são descontinuados com maior frequência por efeitos colaterais. São dados que no dia a dia podem ser levados em consideração no tratamento da AR.

Referência: doi: 10.1136/ard-2023-224670.

Lower body mass and lower adiposity are associated with differential responses to two treatment strategies for rheumatoid arthritis

Autores americanos mostram que pacientes com baixa massa corporal e menor adiposidade são associados com respostas diferentes em 2 estratégias para tratamento de AR. Presente trabalho se baseou nos estudos RACAT e TEAR que compararam 2 esquemas no tratamento da AR: um grupo usando tripla terapia por DMARDs e outro com ETN associado ao MTX. No RACAT, com 306 casos, pacientes que tinham peso normal ou baixo se beneficiaram mais do etanercepte (ETN) e MTX, alcançando mais ACR20. Por outro lado, pacientes com sobrepeso ou obesos mostraram resultados equivalentes com os 2 esquemas de tratamento. Resultados semelhantes, embora mais modestos, foi observado no grupo TEAR, com 601 pacientes. No grupo RACAT, escores de adipocina prediziam melhor resposta com anti-TNF. Concluem autores mostrando que IMC baixa e evidência de

baixo nível de adipocina são associados com resposta superior no tratamento da AR com anti-TNF, comparada com terapia-tripla. Não houve diferença entre os 2 esquemas entre pacientes com sobrepeso/obesidade.

Comentário: presente estudo mostra melhor resposta com ETN e MTX, em pacientes com IMC baixo, em comparação com esquema tríplice, na AR. É um dado a ser considerado no planejamento do tratamento de AR, lembrando que indivíduos magros respondem melhor ao anti-TNF do que ao esquema tríplice. O peso do paciente é, pois, um fator a ser considerado no esquema de tratamento da AR.

Referência: doi: 10.1136/ard-2023-225014.

Mortality in patients with psoriatic arthritis in Sweden: a nationwide, population-based cohort study

Estudo sueco, da Universidade de Lund, avalia mortalidade em pacientes com APs, considerando-se casos incluídos nos anos de 2007 a 2018. Detectou-se que morte por todas as causas foi mais elevada em casos de APs (1,11), especialmente em mulheres (1,23) e em casos com maior tempo de diagnóstico (1,18). O índice de morte foi aumentado em todas as idades, exceto para pacientes menores de 40 anos de idade. Quando ajustado por

comorbidades, as causas de morte aumentada desapareceu, sendo as causas mais frequentes a doença CV e a malignidade.

Comentário: estudo sueco mostra índice aumentado de morte em pacientes com APs, em torno de 10%, mais nítido entre as mulheres. Estudos mostrando resultados idênticos ocorrem na AR, como esse recente *paper* avaliando a população australiana.

Referência: doi: 10.1136/ard-2023-224965.

Expert Perspective on a Clinical Challenge: Lupus and Pregnancy

O lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença inflamatória sistêmica multiorgânica, afeta predominantemente mulheres durante a idade reprodutiva. Nesta revisão, resumimos o estado do conhecimento sobre o planejamento pré-concepcional e o manejo do LES durante a gravidez. Alcançar a remissão ou baixa atividade da doença durante vários meses com medicamentos compatíveis com a gravidez antes da concepção é essencial para diminuir o risco de agravamento da doença e melhorar os resultados da gravidez, incluindo pré-eclâmpsia, parto prematuro e restrição de crescimento intrauterino. Com manejo rigoroso e doença bem controlada antes e durante a

gravidez, < 10% das pacientes pioram. Todos os pacientes com LES devem permanecer em uso de hidroxicloroquina, a menos que haja contraindicação. As gestantes com histórico de síndrome antifosfolípide devem ser tratadas com terapia anticoagulante durante a gravidez. Mulheres com anticorpos anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB necessitam de monitoramento adicional porque seus filhos apresentam risco aumentado de bloqueio cardíaco congênito. Pacientes com LES devem receber aspirina em baixas doses a partir do final do primeiro trimestre para reduzir o risco de pré-eclâmpsia. As crises de LES durante a gravidez requerem aumento da terapia. Os imunossuppressores

azatioprina, tacrolimus e ciclosporina são compatíveis com a gravidez, e agentes biológicos também podem ser considerados. O uso de glicocorticoides durante a gravidez deve ser limitado à dose eficaz mais baixa. Micofenolato mofetil/ácido micofenólico, metotrexato, leflunomida e ciclofosfamida são conhecidos por serem teratogênicos e são contraindicados na gravidez. Distinguir um surto de nefrite lúpica durante a gravidez de pré-eclâmpsia pode ser particularmente desafiador. No geral, os resultados da

gravidez para mulheres com lúpus estão a melhorar, mas persistem lacunas no conhecimento sobre estratégias de gestão ideais.

Comentário: autores americanos revisitam alguns conceitos básicos da relação de LES e gravidez, resumindo-os neste texto, que compartilho como um lembrete. Nenhuma novidade no texto, mas é sempre bom reciclar.

Referência: doi: 10.1002/art.42756.

Hydroxychloroquine in Lupus Pregnancy and Risk of Preeclampsia

Autores americanos estudam se HCQ no LES é capaz de reduzir o risco de pré-eclâmpsia, baseado em estudo de 1.068 casos selecionados de um seguro privado. O tratamento com HCQ foi considerado três meses antes da gravidez, durante o 1.º trimestre. Tiveram pré-eclâmpsia cerca de 15% das gestantes. Pacientes que usaram HCQ tinham mais comorbidades, mais atividade do LES e usaram mais vezes azatioprina. Não encontramos evidência da associação entre HCQ e nulíparas (1,26) ou múltíparas (1,20). Conclui-se por não acharmos evidência entre reduzido risco de pré-eclâmpsia e uso de HCQ.

Comentário: estudo acima, baseado em mais de 1.000 casos, conclui pela ineficácia da HCQ em reduzir episódios de pré-eclâmpsia. Outra publicação chinesa, que analisou 741 casos de doenças autoimunes, inclusive LES, constatou que grávidas que usaram HCQ tiveram menor índice de pré-eclâmpsia de 19,8% para 8,9% (doi: 10.1007/s10067-022-06462-y). Embora não se possa comparar os 2 *papers*, porque o primeiro aborda somente LES e o segundo doenças autoimunes, são registrados esses dois resultados para análise.

Referência: doi: 10.1002/art.42793.

Pregnancy Outcomes in a Diverse US Lupus Cohort

Grupo da Califórnia estuda um tema já bastante analisado, que é a evolução da gravidez em pacientes com LES, baseando-se em 657 gestações em 453 pacientes lúpicas do norte da Califórnia, onde a população é miscigenada, com: 26% de hispânicos, 26% brancos não hispânicos, 13% negros não hispânicos e 7% multiraciais. Resultados encontrados: 74% chegaram ao fim com feto vivo, 23% evoluíram para aborto espontâneo, 2% com gravidez ectópica ou molar e < 1% nascidos mortos. A variabilidade entre nascidos vivos variou pouco entre grupos étnicos ou

com nefrite. Concluiu-se que em 74% dos casos o feto nasceu vivo.

Comentário: dados acima publicados correspondem em geral àqueles já relatados na literatura, em que $\frac{3}{4}$ das gestações chegam ao final com bebê vivo e que índice de abortos espontâneos é superior a 20%, informação que pode ser transmitida às lúpicas candidatas a engravidar, no aconselhamento pré-natal.

Referência: doi: 10.1002/acr.25279.

Implications of Inflammatory Processes on a Developing Central Nervous System in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus

Grupo americano comenta sobre as implicações do processo inflamatório no desenvolvimento do SNC em LES infanto-juvenil. Referem que disfunção cognitiva e alterações do humor parecem ocorrer com maior gravidade e pior prognóstico em crianças com LES, comparados com o LES do adulto, impactando o aprendizado, autocuidados e saúde psicossocial, assim como qualidade de vida por toda a existência. No presente trabalho, autores descrevem mecanismos patogênicos ativos em LES infantil, como processos inflamatórios e isquemia, que seriam capazes de alterar a barreira hematoencefálica, que normalmente protege o SNC. Recentes processos de neuroimagem, empregados nesses estudos, mostram potencial para identificar anormalidades do SNC, que não são detectadas pelos métodos convencionais. Acredita-se que parte da ideia de que parte dos sintomas neuropsiquiátricos desenvolvidos do LES infantil se deva ao insulto

inflamatório crônico. Os autores do artigo propõem que seja considerada a importância dos fenômenos inflamatórios na origem da apresentação do LES infantil.

Comentário: interessante a proposta desse grupo de pesquisadores da Universidade de Harvard. Além de descreverem alterações físicas e mentais presentes no LES infantil, aventam a possibilidade de resultarem de insulto cerebral, pela inflamação e isquemia, como consequência de atividade da doença, indicando ainda que alterações podem ser detectadas por métodos recentes de imagem cerebral. Partindo dessa premissa, enfatiza-se a necessidade de recomendar gestação em pacientes com LES apenas nos casos muito bem controlados, em remissão, em que o processo inflamatório se encontra mínimo.

Referência: doi: 10.1002/art.42736.

Prospective Evaluation of High Titer Autoantibodies and Fetal Home Monitoring in the Detection of Atrioventricular Block Among Anti-SSA/Ro Pregnancies

Grupo americano avalia os altos títulos de anticorpos e monitoração ambulatorial na detecção de bloqueio átrio-ventricular (BAV) em grávidas com síndrome de Sjögren (SS). Mulheres grávidas com SS e anticorpos anti-SSA/Ro, detectados por kit comercial, foram estratificadas em alto e baixo título de anti-52-kD e/ou 60-kD. Grupo com títulos mais altos mediu arritmia e frequência do ritmo cardíaco fetal 3 vezes ao dia e realizou ecocardiograma fetal entre as semanas 17-26. Alterações no ritmo levavam a eco de urgência, para se identificar bloqueio BAV. Níveis de anti-52-kD e 60-kD estiveram em limites anormais em 261 dos 413 participantes do estudo. Nesses 261, o índice de AVB foi de 3,8%. Nenhum caso de BAV nos casos com baixos títulos. Ecocardiograma detectou BAV mesmo quando o ritmo era normal. Conclui-se que altos títulos de anticorpos são associados com incidência de AVB. Níveis de anti-SSA/Ro se mantiveram

estáveis durante todo o tempo e não explicam resultados obtidos com medida do ritmo e frequência cardíacas.

Comentário: o papel dessas duas variantes do anti-SSA, que são o 52-kD e 60kD já são conhecidos há tempos (10.1016/j.autrev.2010.09.005) e sua importância na origem do BAV, por atingir a transmissão do estímulo átrio-ventricular. O presente estudo avalia a importância de se medir esses anticorpos, mas eles não pertencem à nossa rotina clínica, de modo que não são acessíveis. Fica a lembrança dos ecocardiogramas fetais e da medida do ritmo cardíaco, especialmente entre as semanas 18-24, para acompanhar esses casos, que na maioria das vezes, são reversíveis. E lembrar que em média BAV ocorre em 2%-3% dos casos com mães com SSA ou SSB.

Referência: doi: 10.1002/art.42733.

Methotrexate Safety and Efficacy in Combination Therapies in Patients with Early Rheumatoid Arthritis

Grupo europeu estuda segurança e eficácia do MTX em terapia combinada em pacientes com AR precoce. Comparados segurança e eficácia e influência da dose de metotrexato (MTX) em combinação com tocilizumabe (TOCI), abatacepte (ABA) e certolizumabe (CTZ), além de comparar com tratamento-padrão. Foram incluídos 812 casos de AR *naïve* com AR precoce, randomizados na proporção 1:1:1 em tratamento-padrão e em associação com CTZ, ABA e TOCI. Segurança, doses e efeitos na remissão da doença foram avaliados após 24 semanas. Comparados com tratamento-padrão, a prevalência de efeitos colaterais foi maior quando MTX se associou ao TOCI (1,48), mas não com CTZ ou ABA. Possuindo tratamento-padrão como referência, dose de MTX foi significativamente menor quando usada com TOCI, ABA ou CTZ. A redução das doses de MTX não se associou com redução do CDAI em nenhuma das três combinações. Conclui-se que MTX é bem tolerado em terapia combinada, mas efeitos adversos foram fator limitantes na dose de 25 mg/semana e foram mais frequentes com

TOCI. Por outro lado, a redução das doses de MTX não se associaram com redução do CDAI em qualquer dos quatro grupos usados, dentro de 24 semanas.

Comentário: já é conhecido maior incidência de efeitos colaterais, quando associado a TOCI. Por outro lado, o trabalho informa serem efeitos colaterais do MTX limitantes ao mantê-lo na dose de 25 mg/semana, mesmo no tratamento-padrão. Estudo informa, ainda, que a redução da dose do MTX não acarreta redução do CDAI, em 24 semanas. Essa é uma informação importante, quando se precisar reduzir a dose semanal do MTX, saber que ela não acarretará perda de eficácia. Quanto aos efeitos colaterais limitantes na dose de 25 mg/semana no tratamento-padrão, nossa experiência mostra não ser tão frequente essa ocorrência e que ela continua a ser usada em muitos pacientes.

Referência: doi: 10.1002/art.42730.

Lorem Ipsum is simply dummy text of the printing and typesetting industry. Lorem Ipsum has been the industry's standard dummy text ever since the 1500s, when an unknown printer took a galley of type and set it to make a type specimen book.

REVISÃO

Pneumopatia intersticial com características autoimunes – interface pneumologia e reumatologia

MEDICINE
TREATMENT
DOCTOR
SURVEY
RECIPE

MEDICINE

Contrary to popular belief,
it has roots in a piece of class
it over 2000 years old. Richar
Hampden-Sydney College in Vir
obscure Latin words, consectur,
going through the cites of the word

Célio de Barros Barbosa

Residência em Pneumologia pelo Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Mestrado em Clínica Médica pela UFRJ; Professor Assistente de Pneumologia da Universidade de Vassouras, RJ; Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário da UFJF; Supervisor do Programa de Residência Médica em Pneumologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF)

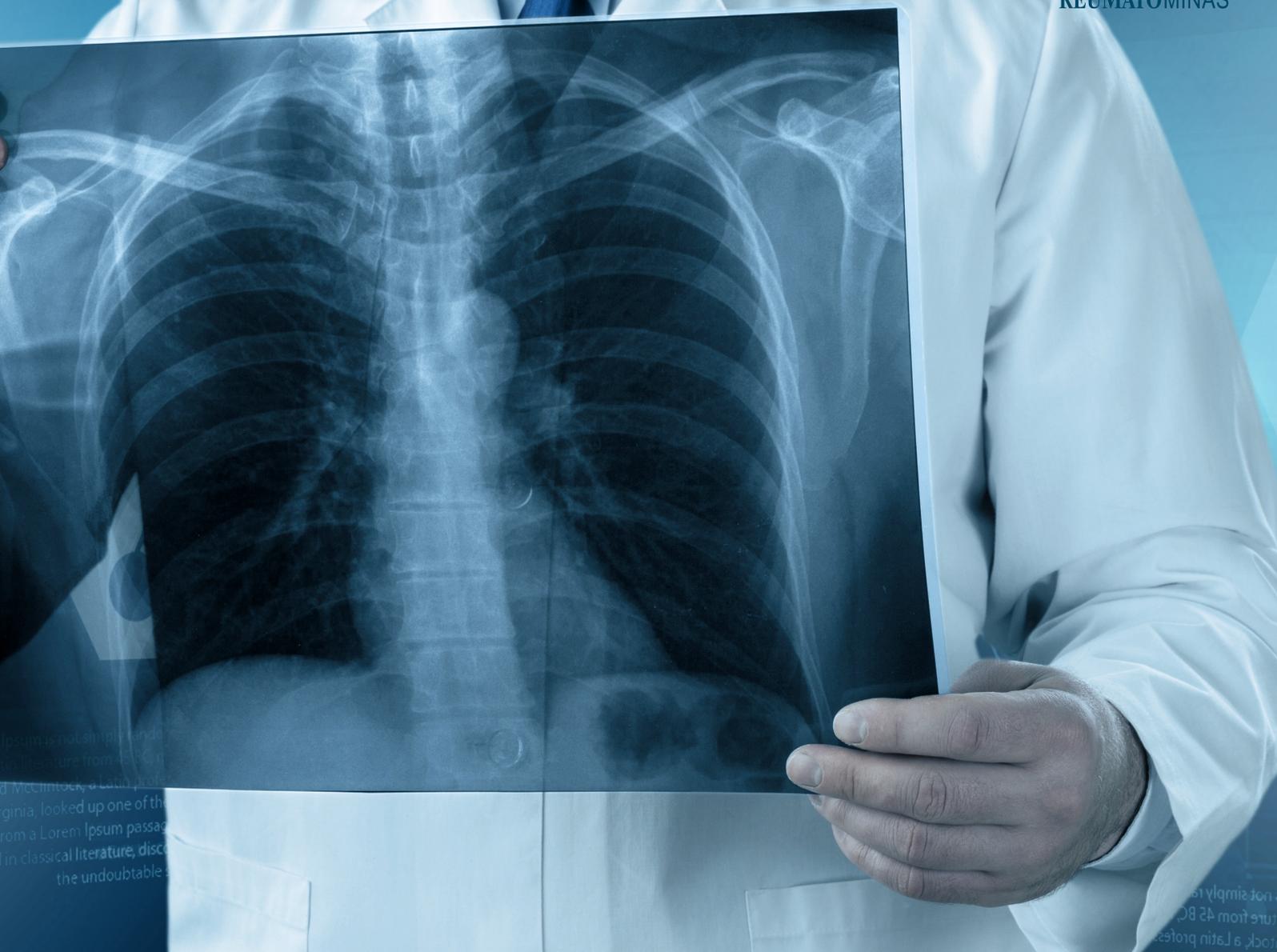
Fabíola Mafia Meira

Médica pela Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC); Especialista em Clínica Médica pela Universidade Federal de Viçosa (UFV); Professora Assistente de Pneumologia da Universidade de Vassouras, RJ

Introdução

As pneumopatias intersticiais difusas (PID) compreendem um grupo amplo e heterogêneo de afecções pulmonares com múltiplas etiologias identificáveis ou idiopáticas. Ainda que as PIDs apresentem diferentes causas, em sua maioria, têm significativo potencial de evolução para fibrose pulmonar difusa e insuficiência respiratória hipoxêmica incapacitante. Os principais determinantes da evolução para fibrose pulmonar se relacionam à presença de exposição ambiental persistente nas pneumonias de hipersensibilidade, de distúrbio fibrosante primário epitélio-mesenquimal na fibrose pulmonar idiopática (FPI) e de processos reparativos imunomediados nas doenças do tecido conjuntivo (DTC).¹

Centros de referências terciários em pneumopatias intersticiais descrevem cinco grupos de



pneumopatias intersticiais como principais em frequência: a FPI, a sarcoidose, as pneumonias por hipersensibilidade, as pneumoconioses e as pneumopatias associadas às DTCs.² Em estudo de seis centros brasileiros, os diagnósticos mais frequentes foram as doenças pulmonares intersticiais secundárias às DTCs (26,8%), seguido por pneumonite de hipersensibilidade (23,2%), FPI (14,1%), e pneumopatias intersticiais sem diagnóstico final definido (10,2%).³

Em 2007, Kinder et al. publicaram estudo de casos que descreveu uma entidade causadora de PID que, em avaliação diagnóstica, apresentou duração de pelo menos um ano e se associava a manifestações clínicas e/ou sorológicas de DTC sem, no entanto, preencher critérios para doenças reumatológicas definido pelo Colégio Americano de Reumatologia.⁴

Em 2015, uma força tarefa da American Thoracic Society e European Respiratory Society introduziu a denominação de IPAF, ou PIAAI, para designar as pneumopatias intersticiais associadas a achados clínicos e/ou sorológicos não definidores de DTC

A definição proposta por Kinder et al., em 2007, incorporava o conceito de doença indiferenciada do tecido conjuntivo criado por LeRoy et al. em publicação na revista *Arthritis & Rheumatology* em 1980, associado à doença pulmonar intersticial difusa.^{4,5} A denominação então proposta foi de doença pulmonar intersticial associada a doença indiferenciada do tecido conjuntivo. Essa definição foi aplicada aos casos de pneumonia intersticial não específica (PINE) idiopática.⁴

Evolutivamente, outras denominações foram propostas para o achado das pneumopatias intersticiais que ocorriam em contexto sugestivo de DTC, tais como: DTC com predominância pulmonar e doença pulmonar intersticial com características autoimunes.⁶

Em 2015, uma força tarefa da American Thoracic Society e European Respiratory Society introduziu a denominação de *interstitial pneumonia with autoimmune features* (IPAF), pneumonia intersticial

com características autoimunes (PIAAI) para designar as pneumopatias intersticiais associadas a achados clínicos e/ou sorológicos não definidores de DTC.⁶

Pneumopatias intersticiais e doenças do tecido conjuntivo

O envolvimento pulmonar intersticial pelas DTCs é frequente, e os padrões tomográficos e histopatológicos diferem em prevalência entre as doenças, sendo os mais frequentes a PINE (Figuras 1A e 1B), seguido pela pneumonia intersticial usual (PIU) (Figura 2) e pneumonia em organização (PO) (Figura 3).⁷

Em sua cronologia, as pneumopatias intersticiais podem anteceder a eclosão clínica das DTC ou as suceder. Neste sentido, algumas apresentações à tomografia de tórax podem sugerir o envolvimento pulmonar pelas DTCa: o sinal dos quatro cantos (Figura 4), e o sinal da linha reta (Figura 5).⁸



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1A. PINE em fase fibrótica, padrão bronquiocêntrico com bronquiectasias de tração.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1B. PINE, pulmão poupado, área subpleural de parênquima com menor envolvimento intersticial.



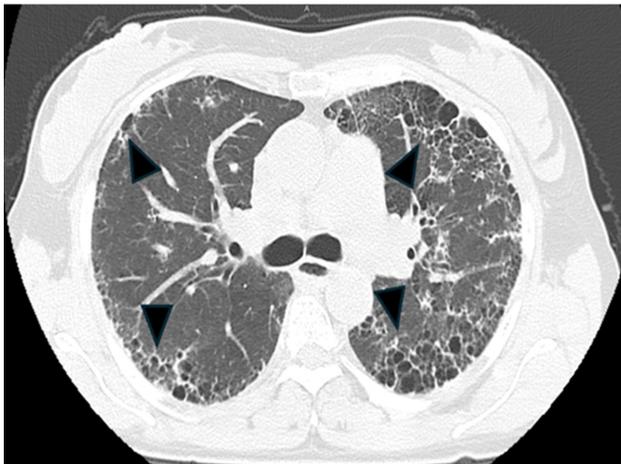
Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Padrão de PIU, áreas de faveolamento predominantemente periférica e sem áreas de vidro fosco.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 3. Padrão de PO, áreas de consolidação periféricas, bilaterais com apagamento vascular e aerobroncogramas de permeio.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 4. Envolvimento periférico intersticial de quatro regiões, duas anteriores do lobo superior esquerdo e direito e duas posteriores no lobo inferior direito e esquerdo.

Por sua vez, as PIAAI surgem com manifestações clínicas e tomográficas de envolvimento pulmonar intersticial sem caracterizar evolutivamente uma DTC específica.

Com vistas à caracterização das PIAAIs, a American Thoracic Society e European Respiratory Society (ATS/ERS), em 2015, estabeleceram os critérios que possibilitam o estudo e desenvolvimento de estratégias de diagnóstico, tratamento e prognóstico para essa entidade.⁶

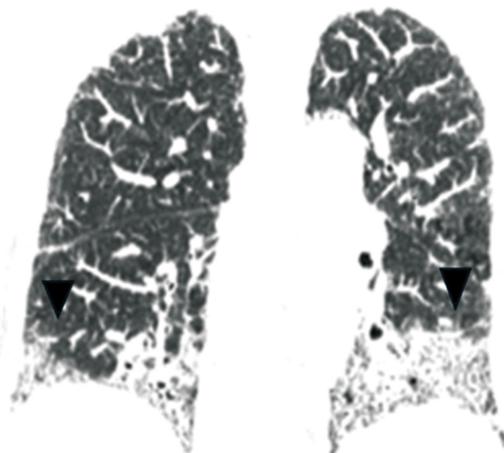
Diagnóstico

A definição da PIAAI considera os seguintes requisitos:

- A existência da pneumopatia intersticial identificada na tomografia de tórax com alta resolução (TCAR) e/ou biópsia pulmonar;
- Uma detalhada avaliação e exclusão de causas conhecidas de pneumopatias intersticiais;
- Não preencher critérios diagnósticos para uma DTC definida.

Adicionalmente, deve-se ter pelo menos uma característica de dois dos três domínios abaixo:

1. Domínio clínico
2. Domínio sorológico
3. Domínio morfológico



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 5. Sinal da margem reta, descreve o início de comprometimento fibrótico bem demarcado em porções inferiores dos campos pulmonares no plano coronal.

1. Domínios clínicos

- Mãos de mecânico
- Ulcerações das pontas dos dedos
- Artrite inflamatória ou rigidez poliarticular matinal com duração ≥ 60 minutos
- Telangiectasias palmares
- Fenômeno de Raynaud
- Edema digital inexplicado
- Sinal de Gottron

2. Domínio sorológico

- FAN $\geq 1:320$, difuso, salpicado, padrão homogêneo **ou**
 - a. FAN padrão nucleolar (qualquer título) **ou**
 - b. FAN padrão centrômero (qualquer título)
- Fator reumatoide $\geq 2x$ limite superior da normalidade
- Anti-CCP
- Anti-dsDNA
- Anti-Ro (SS-A)
- Anti-La (SS-B)
- Anti-ribonucleoproteína
- Anti-Smith
- Anti-topoisomerase (Scl-70)
- Anti-tRNA sintetase (exe.: Jo-1, PL-7, PL-12; outros: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
- Anti-PM-Scl
- Anti-MDA-5

3. Domínio morfológico

1. Padrões radiológicos sugestivos pela TCAR

- A. PINE
- B. PO
- C. PINE com PO (sobrepostos)
- D. PIL

2. Padrões histopatológicos

- A. PINE
- B. PO
- C. PINE com PO (sobrepostos)
- D. PIL
- E. Agregados linfoides intersticiais com centros germinativos
- F. Infiltrado linfoplasmocitário com ou sem folículos linfoides.

3. Envolvimento multicompartimental (adicional à pneumopatia intersticial)

- A. Derrame ou espessamento pleural inexplicados
- B. Derrame ou espessamento pericárdico inexplicado
- C. Doença intrínseca das vias aéreas inexplicada (pela patologia, imagem ou PFP)
- D. Doença vascular pulmonar inexplicada

FAN, fator antinuclear; PFP, provas de função pulmonar; PIL, pneumonia intersticial linfocítica; PINE, pneumonia intersticial não específica; PO, pneumonia em organização; TCAR, tomografia computadorizada de alta resolução.

Tratamento e comportamento clínico

Os achados morfológicos na TC de tórax mais prevalentes são padrão PINE, PO e PIL. O padrão PIU não é considerado critério para definição de PIAAI conforme as definições da ERS e da ATS. No entanto, a presença de um achado no domínio clínico e um achado no domínio sorológico em pacientes com padrão PIU permite classificá-lo no grupo de PIAAI. Kelly et al. realizaram um estudo recente e avaliaram a sobrevida de pacientes com PIAAI, não PIU e PIAAI. E encontraram uma taxa de sobrevida menor nos pacientes com padrão PIU.⁹ Não se sabe se esses resultados foram influenciados por uma menor CPT e menor DLCO basal neste grupo, necessitando ainda de estudos prospectivos que possam esclarecer melhor esses achados.

Um estudo retrospectivo de coorte na Universidade de Chicago identificou uma tendência de sobrevida maior naqueles pacientes com PIAAI do que nos pacientes com FPI. Uma análise

estratificada por grupos revelou uma tendência de maior sobrevida naqueles pacientes com PIAAI, não PIU em relação a PIAAI. Comparando apenas os pacientes com DTC-PID e PIAAI, a sobrevida foi pior para aqueles com PIAAI (com $p < 0,001$).¹⁰

Segundo a diretriz da ATS/ERS/JRS/ALAT a progressão de doença pulmonar intersticial é considerada quando o paciente apresenta positividade para dois dos seguintes achados: piora sintomas respiratórios e/ou piora 5% da CVF em 1 ano ou 10% DLCO (corrigida para Hb) em 1 ano e ou progressão de doença em análise radiológica.¹¹

Em sua coorte retrospectiva, Lim et al. identificaram que o tempo até a primeira exacerbação foi mais longo no grupo PIAAI do que no grupo FPI, e que a proporção de exacerbações foi menor no grupo PIAAI.

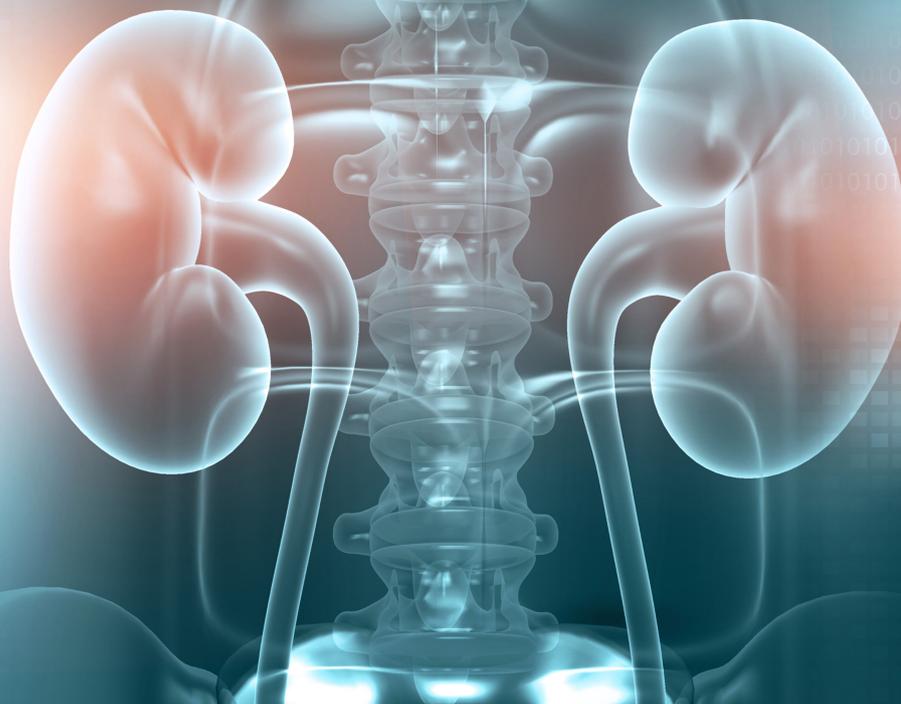
Em relação ao tratamento específico da PIAAI com imunossuppressores, a literatura ainda é escassa de ensaios clínicos robustos e de qualidade que possam de forma assertiva encorajar a prática médica. Portanto, o tratamento é baseado em estudos retrospectivos. Fischer et al. identificaram em um estudo retrospectivo uma melhora da CVF em todos os 125 pacientes que receberam micofenolato como terapia, incluindo os com PIAAIs.¹³ Acredita-se que a azatioprina e o micofenolato são opções terapêuticas preferenciais para esses pacientes, baseadas em experiências passadas do tratamento em DTC-PID. Parece haver também benefício do rituximabe naqueles pacientes com PID refratária, incluindo o subgrupo PIAAI, grandes séries de casos revelam estabilidade ou melhora da função pulmonar.¹⁴

Conclusão

Dada a escassez de informações que fortaleçam o manejo dos pacientes com PIAAI, os critérios de classificação ATS/ERS 2015 fornecem uma estrutura inicial para avaliar esses pacientes e determinar quem poderá ter benefício no tratamento com imunossuppressores. O seguimento deve contemplar a evolução clínica, tomográfica e função pulmonar de maneira periódica, permitindo avaliar estabilização e ou progressão da doença. A condução desses pacientes ainda permanece um desafio na prática dos pneumologistas e reumatologistas, sendo necessários estudos robustos sobre benefícios da imunossupressão nesses pacientes.

Referências

1. Selman M, King TE, Pardo A. American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001;134(2):136-51.
2. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1811-23.
3. Frequência relativa de doenças pulmonares intersticiais incidentes em seis centros no Brasi/Simone Lobo Krupok Matias – São Paulo, 2022.
4. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, Jones KD, King TE Jr. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):691-7.
5. LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum.* 1980;23(3):341-3.
6. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. "ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of DTC-PID". An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015;46(4):976-87.
7. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radio-Graphics* 2002;22(spec issue):S151–S165.
8. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012;380(9842):689-98.
9. Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of PIU to mortality. *Respirology.* 2018;23(6):600-5.
10. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterization of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *European Respiratory Journal.* 2016;47(6):1767-75.
11. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2022;205(9):e18–471
12. Lim JU, Gil BM, Kang HS, Oh J, Kim YH, Kwon SS. Interstitial pneumonia with autoimmune features show better survival and less exacerbations compared to idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine.* 2019;19(1).
13. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate Mofetil Improves Lung Function in Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease. *The Journal of Rheumatology.* 2013;40(5):640-6.
14. Wilfong EM, Lentz RJ, Guttentag A, Tolle JJ, Johnson JE, Kropski JA, et al. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *Arthritis & Rheumatology.* 2018;70(12):1901.



Doença relacionada à IgG4 simulando tumor renal: um relato de caso

Mônica Cristina Toledo Pereira

Oncologista da Clínica DOM

Gustavo Henrique Moreira Gomes

Membro da Clínica Imune de Terapia Assistida

Gabriel Henrich Marques Gonçalves,

Ingridy Maria Diniz Melo Azevedo,

Lucas Rausch Côrtes e

Victor Hugo Rezende da Costa

Residentes de Clínica Médica do Hospital
São João de Deus (Divinópolis/MG)

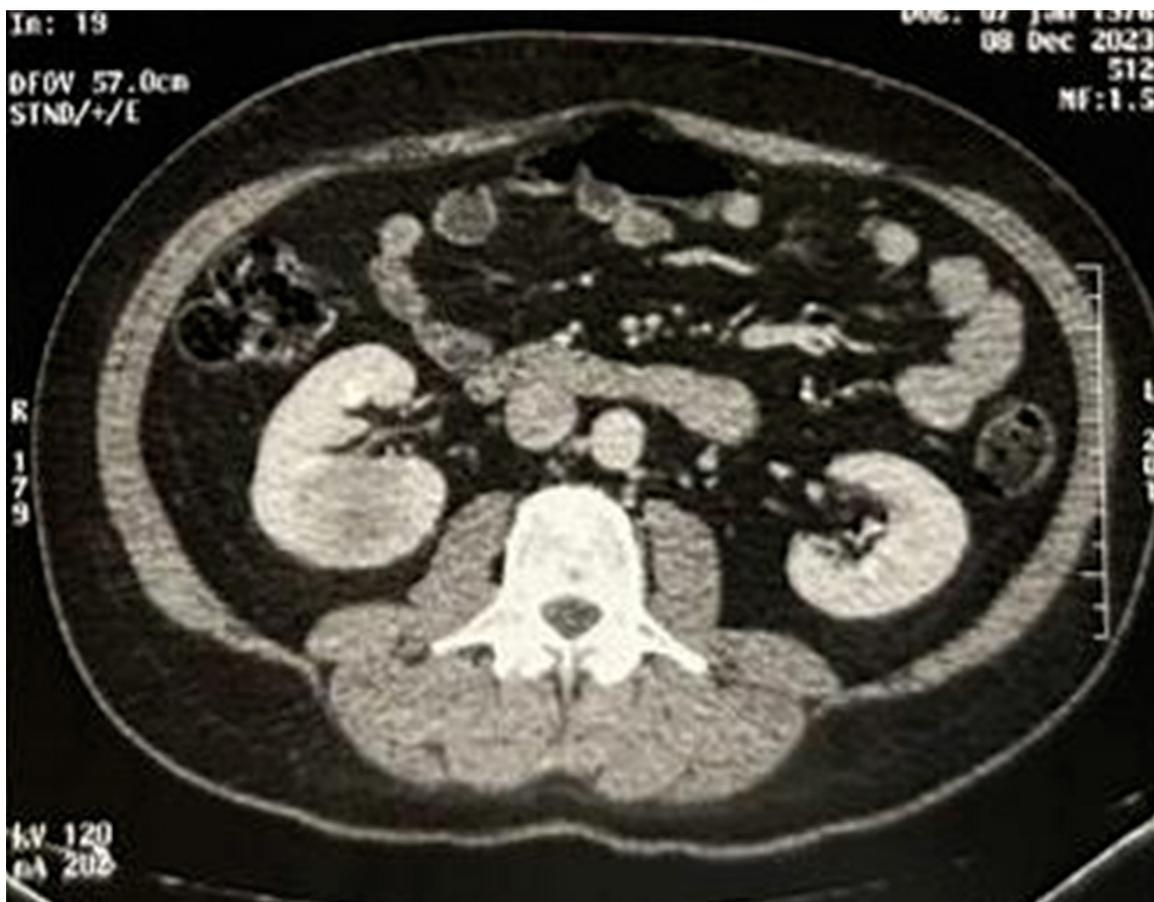
Relato do caso

Paciente do sexo masculino, 48 anos de idade, iniciou quadro de mialgia, cefaleia incapacitante, sudorese noturna, paralisia de língua e de cordas vocais em outubro de 2023. Manteve-se afebril durante a evolução. Em função do histórico familiar de mieloma múltiplo, foi solicitada uma tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/CT) que evidenciou uma lesão nodular acentuadamente hipermetabólica no córtex renal direito (Figura 1), associada a linfonodomegalias cervicais. Por essas alterações, o paciente foi submetido a uma nefrectomia direita em janeiro de 2024.

O anatomopatológico mostrou massa tumoral sólida e homogênea em córtex renal direito. A microscopia apresentou lesão caracterizada pela proliferação de pequenas células, às vezes de aspecto linfóide, às vezes de aspecto plasmocitóide, com conformação que lembrava granulomas epitelioides/microabscessos. A imuno-histoquímica demonstrou sinais de processo inflamatório esclerosante compatível com uma nefrite túbulointersticial relacionada ao IgG4 com moderada fibrose

A imuno-histoquímica demonstrou sinais de processo inflamatório esclerosante compatível com uma nefrite tubulointersticial relacionada ao IgG4 com moderada fibrose estromal

estromal. Exames laboratoriais evidenciaram níveis aumentados de IgG4 (182,9 mg/dL, valor de referência [VR] 4-86 mg/dL). Iniciada prednisona 40 mg/dia e azatioprina 150 mg/dia, com melhora significativa dos sintomas.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Tomografia de abdômen evidenciando uma lesão nodular no córtex renal direito.

Discussão

A doença relacionada a IgG4 (IgG4-DR) é uma condição sistêmica, imunomediada, inflamatória e fibrótica que pode atingir múltiplos sistemas, podendo levar a tumefação e destruição tecidual. Pode atingir qualquer região do corpo, mais comum no pâncreas, retroperitônio, órbitas, rim e glândulas salivares. Tende a acometer indivíduos entre 50 e 80 anos de idade, predomínio em homens, e possui incidência estimada de 0,78 a 1,39 a cada 100 mil pessoas.¹

Sua fisiopatologia ainda permanece incerta, mas com crescentes evidências de possuir um caráter autoimune, com um papel relevante para as células T-CD4+. Em suma, a produção de determinadas interleucinas (IL), principalmente IL-4, estimula a produção de IgG4, ativa a via alternativa de macrófagos seguido de fibrose tecidual, o que explica parcialmente os achados histopatológicos da doença.¹

A IgG4-DR é um diagnóstico desafiador, devendo, portanto, englobar critérios. Esses foram publicados, em 2019, para auxílio no diagnóstico. A doença possui característica fibroinflamatória, tumefativa, com infiltrado linfoplasmocitário rico em IgG4, fibrose de padrão estoriforme.²

Em um paciente suspeito, além de preencher os critérios estabelecidos, deve haver a ausência de febre. Falha de resposta ao corticoide contraria o diagnóstico. No que diz respeito aos achados radiológicos, são diversos, pouco específicos e comumente acidentais, visto a possibilidade de afetar vários órgãos e ser oligo/assintomática em alguns casos. No entanto, é comum que encontremos massas, edema e aumento do órgão, focos de necrose, dentre outros.³

Por fim, a dosagem de IgG4 sérica é útil, porém não apresenta boa acurácia para o diagnóstico definitivo. Mediante achados compatíveis, os níveis

A IgG4-DR é um diagnóstico desafiador, devendo, portanto, englobar critérios. Esses foram publicados, em 2019, para auxílio no diagnóstico. A doença possui característica fibroinflamatória, tumefativa, com infiltrado linfoplasmocitário rico em IgG4, fibrose de padrão estoriforme

séricos de IgG4 dentro da normalidade não excluem a doença.⁴

O tratamento baseia-se na corticoterapia por 4 semanas. Em pacientes com recidivas durante o desmame, drogas poupadoras de corticoide, como metotrexato e azatioprina. Imunobiológicos podem ser usados em casos mais graves ou recidivantes.⁴

Concluindo, a IgG4-DR é de difícil investigação e amplo espectro clínico e radiológico, devendo, portanto, ser incluída no rol de diagnósticos diferenciais das condições fibroinflamatórias. A sua identificação precoce, juntamente com o tratamento adequado, previne complicações multissistêmicas e falências orgânicas.⁴

Referências

1. STONE, John H. et al. IgG4-related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. *Arthritis and Rheumatism*, v. 64, n. 10, p. 3061, 2012.
2. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2015;67(7):1688–99. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.39132>>. Acesso em: abr. 2024.
3. Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney International*. 2010;78(10):1016–23.
4. Yadlapati S, Verheyen E, Efthimiou P. IgG4-related disease: a complex under-diagnosed clinical entity. *Rheumatology International*. 2017;38(2):169–77.

Medicamentos em reumatologia: belimumabe



Flavio Signorelli

Pós-Doutor em Reumatologia pelo Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); Médico do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Pesquisador Responsável pelo Registro Brasileiro de SAF Primário; Membro do APS ACTION

Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentam níveis elevados de fator de ativação de células B (BAFF, também conhecido como estimulador de linfócitos B [BLyS]), que promove ativação e diferenciação anormais de células B. O belimumabe (beli) é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina humana G1k que inibe a atividade do BAFF e, portanto, a sobrevivência das células B.¹

A medicação foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA) em 2011 para o tratamento do LES em adultos com autoanticorpos positivos após dois estudos pivotais, os ensaios de fase III BLISS-52 e BLISS-76, com um total de 1.684

pacientes.^{2,3} Esses ensaios excluíram pacientes com nefrite lúpica grave e lúpus do sistema nervoso central. No BLISS-52, um ensaio de 52 semanas realizado principalmente na Ásia, América do Sul e Europa Oriental, foi utilizado o Systemic Responder Index (SRI) como objetivo primário de eficácia. Esse índice composto inclui o Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-SLE Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI) que deveria ter ao menos seis pontos como critério de entrada e obter uma redução ≥ 4 durante o estudo, o Physician Global Assessment (PGA) que não deveria piorar do PGA basal, e ainda, do escore de atividade British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), sendo que o

O belí é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina humana G1k que inibe a atividade do BAFF e, portanto, a sobrevivência das células B

paciente não poderia apresentar um novo BILAG A ou 2 BILAG B. Os pacientes selecionados possuíam atividade sorológica indicativa de hiperatividade de células B (complemento baixo ou anti-dsDNA positivo). Foi realizado um controle rigoroso dos medicamentos concomitantes que poderiam melhorar a atividade da doença e reduzir o efeito do belí em comparação ao placebo. Oitocentos e sessenta e sete (867) pacientes foram randomizados para receber belí 1 mg/kg (n = 289) ou 10 mg/kg (n = 290) ou placebo (n = 288). Desses, 865 foram tratados e analisados nos grupos belí (1 mg/kg, n = 288; 10 mg/kg, n = 290) e placebo (n = 287). O belí associado ao tratamento-padrão apresentou uma resposta significativamente melhor do que o placebo associado ao tratamento-padrão na semana 52. Taxas significativamente mais altas de SRI-4 foram observadas com 10 mg/kg (167 [58%], 1,83 [1,30-2,59]; p = 0,0006) versus placebo (125 [44%]) na semana 52. As taxas de eventos adversos foram semelhantes nos grupos que receberam belí 1 mg/kg e 10 mg/kg e placebo.² O BLISS-76, foi o segundo ensaio clínico de fase III do belí no LES, conduzido principalmente na América do Norte e na Europa. O objetivo primário consistia na taxa de resposta SRI-4 na semana 52. Porém, o tratamento continuou até a semana 72, com a avaliação final na semana 76. Belí 10 mg/kg associado a terapia-padrão atingiu o objetivo primário com resposta SRI-4 significativamente maior na semana 52 do que placebo (43,2% vs. 33,5%; p = 0,017). As taxas de resposta do SRI-4 foram numericamente mais elevadas com belí do que com placebo na semana 76, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. O tratamento com belí resultou em melhorias sustentadas

na atividade sorológica com reduções significativas nos títulos de anticorpos anti-dsDNA e aumentos nas concentrações de C3 e C4.³ Em 2017, um novo estudo pivotal de fase III foi desenhado para testar a eficácia do belí SC em vez de sua equivalência (ou falta dela) em relação ao belí IV. Todos os componentes do SRI-4 apresentaram significância estatística na semana 52 com 61,4% no grupo belí SC versus 48,4% no grupo placebo ([OR] 1,68 IC 95% 1,25-2,25]; p = 0,0006).⁴ Posteriormente, a eficácia da medicação foi avaliada em estudos de mundo real em seis países (Argentina, Alemanha, Canadá, Espanha, Estados Unidos e Suíça) no programa OBSERVE. Foi realizada uma análise *post-hoc*, reunindo os pacientes desses seis estudos. O belí deveria ter sido prescrito como parte da terapia-padrão do LES e iniciado com ≥ 6 meses antes da entrada no estudo ou que receberam ≥ 8 doses da droga nesse mesmo período. As razões de início do belí deveriam ser identificadas. O objetivo primário era avaliar o PGA no mês 6. Um total de 830 pacientes foi incluído e 48,1% dos pacientes tratados com belí apresentaram uma melhoria de $\geq 50\%$ no PGA e 13% alcançaram uma quase normalização da sua condição (melhoria $\geq 80\%$). O tratamento com belí por pelo menos 6 meses melhorou as manifestações clínicas do LES na maioria dos pacientes e permitiu reduções da dose de corticoides, com mais da metade dos pacientes atingindo doses $\leq 7,5$ mg. Dentre os 490 pacientes com manifestações musculoesqueléticas e mucocutâneas no início do uso de belí, 311 (51,8%) e 269 (54,7%) pacientes apresentaram melhora $\geq 50\%$ no mês 6, respectivamente.¹

A eficácia do belí em nefrite lúpica foi avaliada em um estudo de fase III, multinacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 104 semanas (BLISS-LN). Os pacientes possuíam nefrite lúpica ativa comprovada por biópsia e receberam 10 mg/kg IV ou placebo, além da terapia-padrão, incluindo ciclofosfamida ou micofenolato mofetil. O desfecho primário na semana 104 foi a relação proteína/creatinina urinária $\leq 0,7$, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) não menor que 20% da taxa antes da atividade ou ≥ 60 mL/min por 1,73 m² de área de superfície corporal (BSA) e sem uso de terapia de resgate. Os desfechos secundários foram a resposta renal completa (P/C $< 0,5$, uma TFGe não foi pior que 10% ou ≥ 90 mL/min e ausência da necessidade de terapia de resgate. Foram randomizados 448 pacientes (224 para o grupo belí e 224 para o grupo placebo). Na semana 104, significativamente mais pacientes no grupo belí atingiram o desfecho primário (43% vs. 32%; OR 1,6; IC 95%, 1,0 a 2,3; p = 0,03),

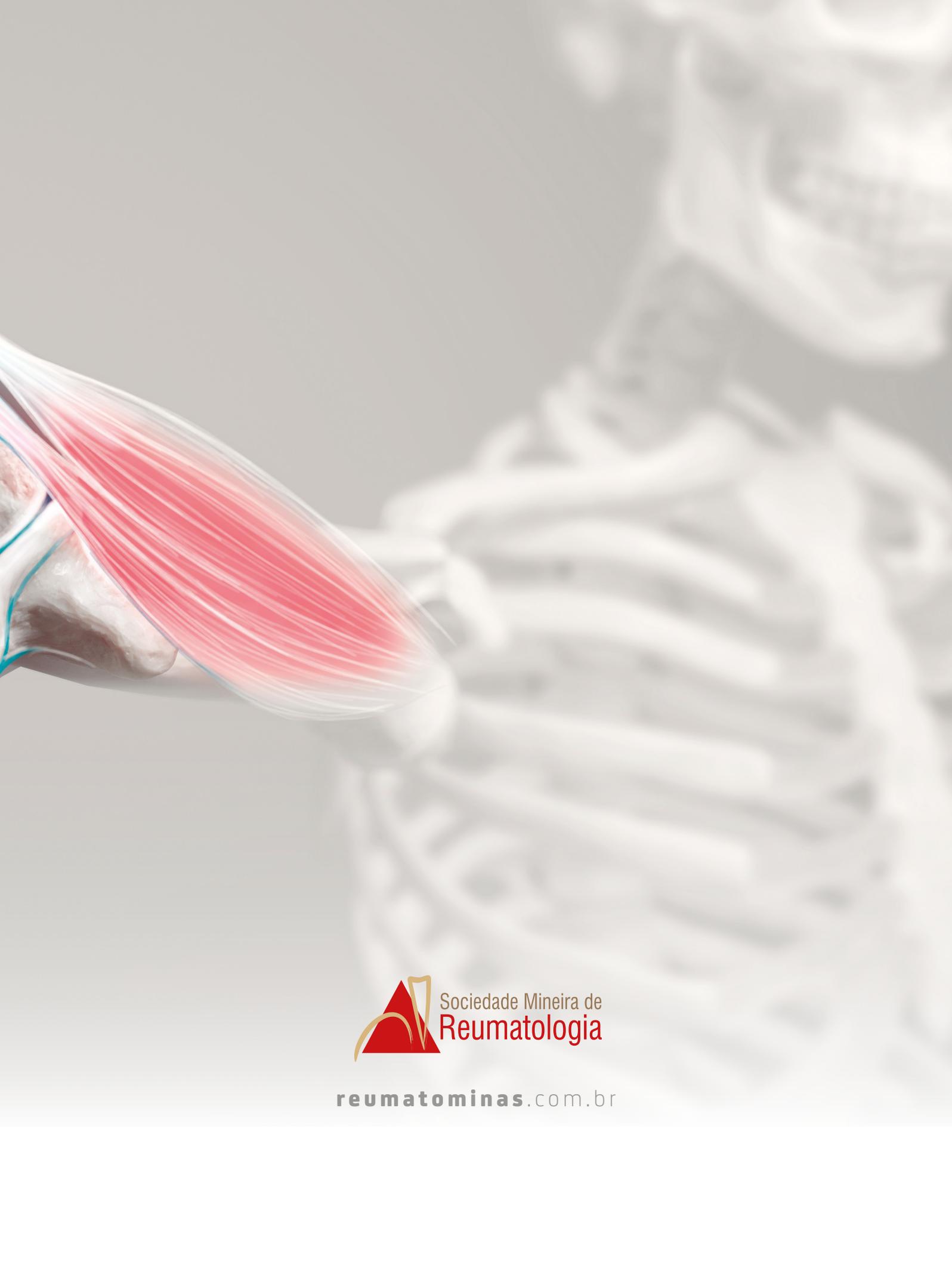




Sociedade Mineira de
Reumatologia

reumatominas.com.br





reumatominas.com.br