

REUMATO

MINAS

Atualização

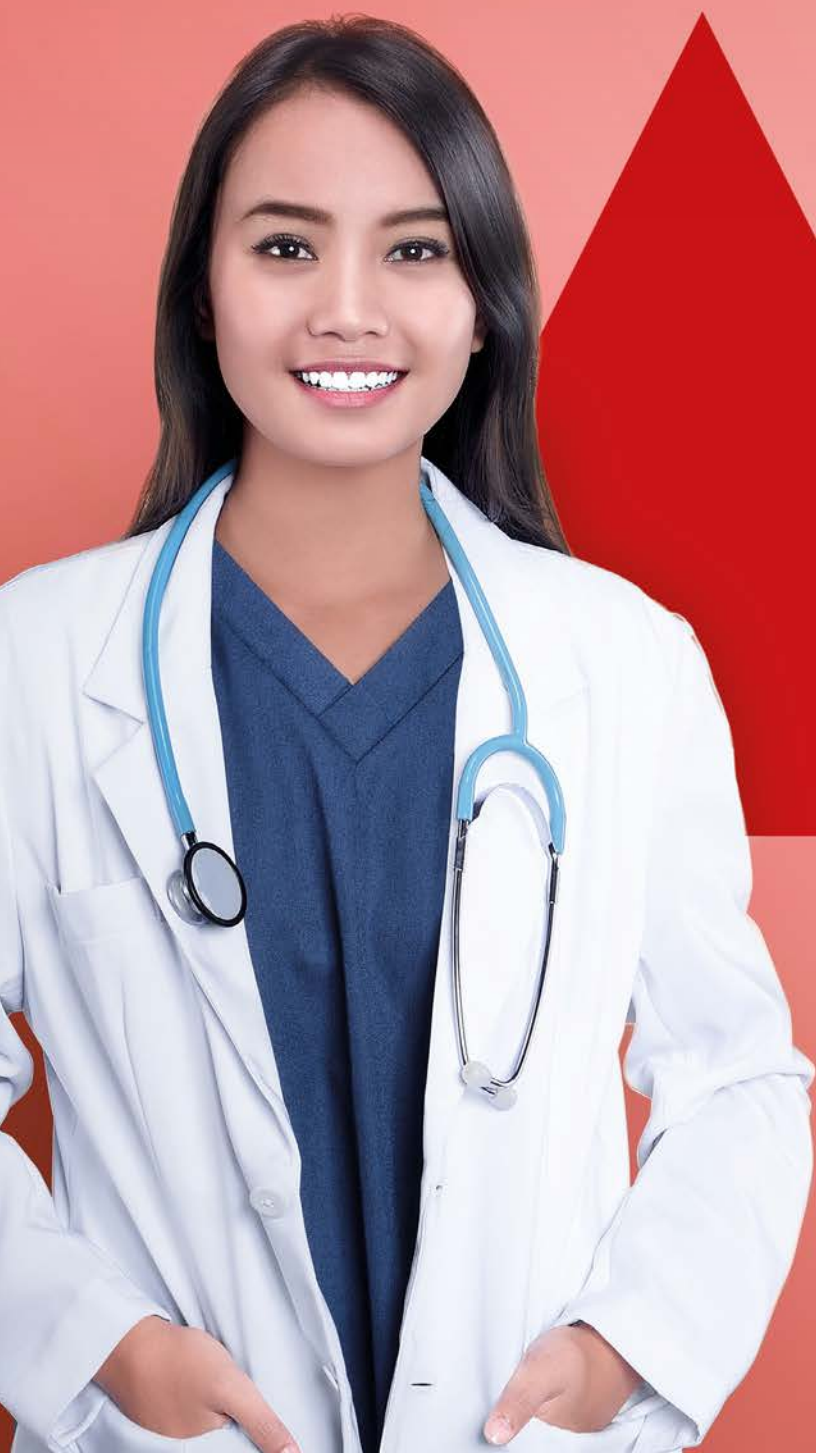
**Hepatites virais
no contexto das
doenças reumáticas
imunomediadas:**
é seguro manter
o tratamento
imunossupressor?

Vitor Alves Cruz



Seja sócio da **Sociedade Mineira de Reumatologia**

Tenha vantagens **exclusivas**
como associado!



Saiba mais em:

ammg.org.br

Secretaria da Sociedade Mineira de Reumatologia:

(31) 3247-1613

Entre em contato:

smmg@ammgmail.org.br

Gerente geral:
Marelza Ribeiro

Diretor:
Carlos Alberto Martins

Administrativo/Financeiro:
Kelly Secco
Tânia Amaral

Diretora executiva:
Manuela Borges

Gerente de novos negócios:
Fabio Leal

Diretora de produção:
Luana Franco

Gerente editorial:
Nathalia Zerbinatti (MSc)

Coordenador de produção:
Felipe Yuri

Direção de arte:
Victor Melo

Diagramação:
Gabrielle Rocha
Maurício Marcelo

Departamento científico:
Andressa Pinheiro
Bianca Santos
Marcos Malaquias
Sophia Sueyoshi

Coordenadora de revisão:
Mariana Nicolai

Revisão:
Aileen Monteiro
Giulia Carvalho

Banco de imagens:
Shutterstock

REUMATO MINAS

É uma publicação quadrimestral da Sociedade Mineira de Reumatologia produzida pela Editora Planmark. 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 Editora EIRELI ou da Sociedade Mineira de Reumatologia.

Para adquirir os direitos de reprodução de textos e imagens da revista *Reumato Minas* acesse: www.grupoplanmark.com.br

©2022 Planmark Editora EIRELI. 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 Editora EIRELI, sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros. OS 12079 - maio22.

ISSN (versão impressa): 2675-0902

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

A ReumatoMinas completa três anos. É com muita felicidade e orgulho que comemoramos essa data!

Meus sinceros agradecimentos a todos os autores que participaram das nossas edições e contribuíram para que mantivéssemos uma publicação autoral, inédita e de alto nível.

Nessa edição mantemos nossas publicações com mais artigos interessantes e muito bem escritos. Nosso tema de capa é a infecção pelos vírus das hepatites B e C e o que isso implica no tratamento das doenças reumáticas imunomediadas. O artigo de revisão traz a síndrome metabólica, tema tão presente no nosso dia a dia. A história das doenças reumáticas desta vez conta a da esclerose sistêmica, doença tão característica e que nos desafia diariamente. Temos também os já famosos artigos comentados, caso clínico e as poesias da querida colega Maria Vitória Quintero. Uma completa discussão sobre biossimilares completa essa edição.

Espero que gostem! Vida longa a ReumatoMinas!
Com carinho,

Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

Editora da *ReumatoMinas*

Vice-Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR)



Prezado sócio da Sociedade Mineira de Reumatologia,

Com muita alegria e orgulho comemoramos hoje os três anos da revista Reumato Minas! Trabalho de alto nível, fruto de grande esforço e dedicação de todo o corpo editorial, e também todos os autores que contribuíram com brilhantismo para este projeto desafiador. A todos vocês, o meu muito obrigada!

Não posso deixar de agradecer aos leitores, que fazem da revista da Sociedade Mineira de Reumatologia um grande sucesso.

Nesse ano de 2022, com o arrefecimento da pandemia, teremos a nossa XIII Jornada Mineira de Reumatologia de forma presencial! Uma alegria podermos nos reunir, aprender e congregar juntos. O tema da jornada é "A reumatologia e o futuro", abordando assuntos inovadores com perspectivas futuras dentro da reumatologia. Estamos preparando o evento com muito carinho, objetivando trazer aprendizado e alegria para todos.

Aguardamos todos vocês!

Grande abraço,

Mariana Peixoto

Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR)



Sumário

5

Seção cultural

Procura

Maria Vitória Pádua de Quintero

6

História da esclerose sistêmica

Percival Degraça Sampaio-Barros

8

Headlines

Achiles Cruz Filho e Viviane Angelina de Souza

12

Revisão

Artrite reumatoide, doença cardiovascular e síndrome metabólica: uma associação frequente

Kirla Wagner Poti Gomes, Bianca Castro Martins de Oliveira Teófilo e Carlos Ewerton Maia Rodrigues

16

Atualização

Hepatites virais no contexto das doenças reumáticas imunomediadas: é seguro manter o tratamento imunossupressor?

Vitor Alves Cruz

22

Caso clínico

Ocronose: dos egípcios, ortopedistas e reumatologistas

Izabela Guimarães Vieira Coelho, André Barros Vilela de Farias, Laura Pancotte Berndsen, Lorenzo Emílio Knebel Villela e Vinicius Moser

25

Drogas em reumatologia

Biossimilares, desafios no mundo médico e na prática reumatológica global

Valderilio Feijó Azevedo e Michel Alexandre Yazbek

Seção cultural

Procura

Maria Vitória Pádua de Quintero

Vou buscar na poesia
as licenças que preciso
para viver, para respirar,
para sentir o amor pulsar.

Quem sabe aceito dos poetas
uma pista, qualquer coisa,
do caminho à liberdade,
das respostas a questões eternas.

Vou buscar na poesia
uma comida, um gole d'água,
um teto, um aposento,
um travesseiro que me sirva de alento.

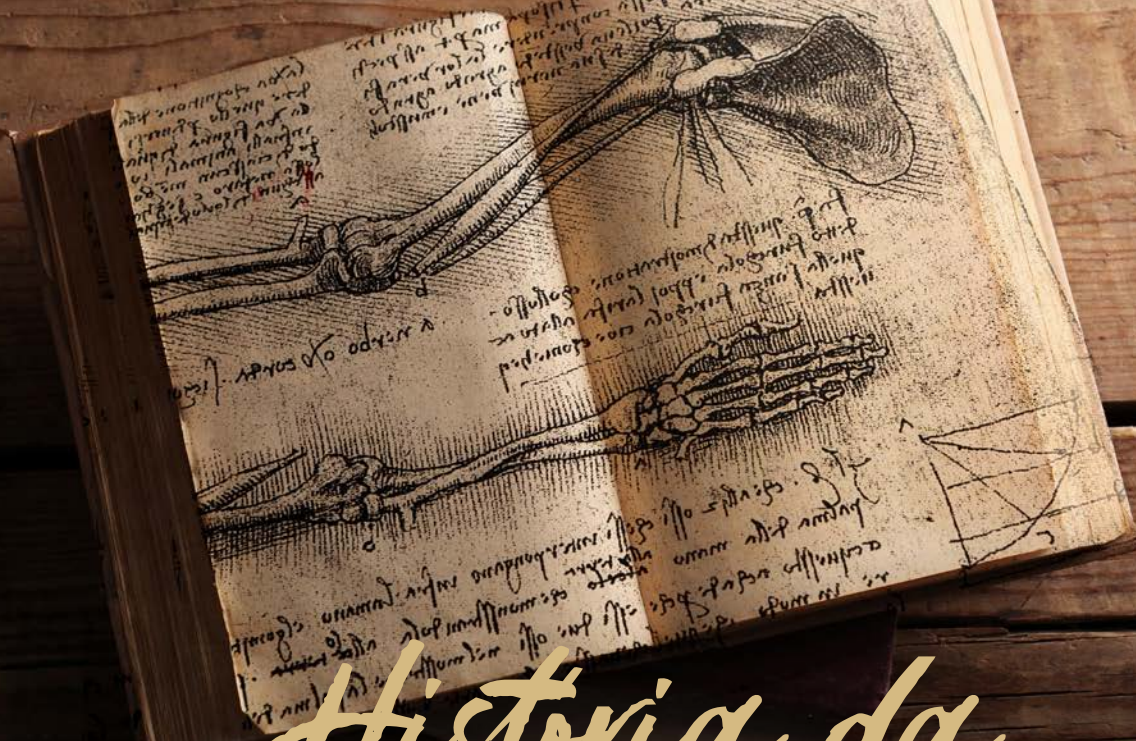
Quem sabe algum poeta me ofereça
um colo morno,
um beijo longo,
um banho quente.

Vou buscar na poesia
minha alegria furtada,
o revés do meu rigor,
a esperança encoberta.

Quem sabe algum poeta me brinde
com juventude, riso solto, gozo fácil,
um flagrante romance,
a convicção do invisível.

A poesia há de me dar,
ou talvez só me mostrar,
o acesso reto e limpo
ao percurso das estrelas,
ao alinhar dos planetas,
ao caminho mais perfeito
a encontrar-me nos braços
do poeta que inspira
minha poesia ingênua.

Quem sabe algum poeta
venh'ainda me convencer
de que o tempo da vida
se move em sentido contrário,
se faz de pequenos instantes
que podem durar um segundo,
que podem durar 20 anos.



História da ESCLEROSE SISTÊMICA

Percival Degraça Sampaio-Barros

Assistente Doutor e Coordenador do Ambulatório de Esclerose Sistêmica da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Coordenador da Comissão de Esclerose Sistêmica da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (2012-2016); Coordenador do Grupo de Estudo de Esclerose Sistêmica da Liga Panamericana de Associações de Reumatologia (PANLAR) (2008-2016)

Ao contrário de várias doenças reumáticas que foram descritas há milhares de anos, como a espondilite anquilosante, observada em múmias de faraós do antigo Egito, ou que têm descrições citadas na Bíblia ou por Hipócrates, como a artrite reumatoide e a gota, a esclerose sistêmica (ES) é uma doença significativamente mais recente.

A primeira descrição da literatura científica compatível com um quadro esclerodérmico foi realizada pelo médico italiano Carlo Curzio, de Nápoles, em 1753: uma jovem de 17 anos de idade, chamada Patrizia Galiera, apresentou um quadro agudo de endurecimento difuso da pele, que comprometia consideravelmente sua mobilidade e suas atividades de vida diária; em verdade, pela ausência de descrição de envolvimento visceral e pela remissão do quadro após cerca de um ano, acredita-se que possa ter sido um tipo de morfea generalizada. O tratamento proposto à época incluiu banhos de vapor (onde era acrescentado leite), sangrias nos pés e pequenas doses de mercúrio.

A publicação desse primeiro caso gerou muitas discussões acadêmicas e a descrição de vários outros casos semelhantes, com consequente proposição de vários nomes para se referir à doença. Coube ao médico francês Elie Gintrac a primeira descrição do nome “esclerodermia”, numa publicação de 1847. A partir daí, foram progressivamente surgindo várias outras publicações sobre o assunto, sempre considerando a esclerodermia como uma doença de pele, e as demais manifestações apenas como comorbidades. Em 1895, os alemães Lewin & Heller publicaram o primeiro artigo de revisão sobre o tema, compilando cerca de 500 casos.

Embora a primeira descrição da esclerodermia como uma doença de prognóstico ruim, pela associação com quadro pulmonar, já tenha sido mencionada por Sir William Osler, considerado o pai da medicina moderna, em 1905, foi somente a detalhada descrição anatomopatológica das lesões fibróticas viscerais (em pulmões, trato gastrointestinal e rins) na necropsia de cinco pacientes esclerodérmicos por Matsui em

1924 que estabeleceu definitivamente a ES como uma doença sistêmica. Posteriormente, a ES, juntamente com o lúpus eritematoso sistêmico, constituiu a base da descrição das “doenças difusas do colágeno”, por Klemperer, Pollack e Baehr em 1942.

A partir da constatação de que a ES era uma doença com importante acometimento visceral, foi proposto o nome “esclerose sistêmica progressiva” em 1945, especialmente para se referir aos casos com espessamento difuso da pele e significativo acometimento visceral. No entanto, ainda persistiu uma grande dificuldade para se realizar os diagnósticos diferenciais dos pacientes com ES no dia a dia da prática clínica reumatológica. Para facilitar esse processo, o Colégio Americano de Reumatologia (na época, chamado Associação Americana contra o Reumatismo) propôs em 1980 os primeiros critérios de classificação da ES, que visavam principalmente permitir o diagnóstico diferencial com as outras doenças de espectro esclerodérmico, facilitando a padronização das coortes de pacientes com ES para quaisquer estudos científicos.

A partir daí, surgiu em 1988 o famoso editorial, coordenado pelo professor E. Carwile LeRoy, que propôs subdividir a ES nas formas clínicas “limitada” e “difusa”, e também suprimir o termo “progressiva” do nome da doença, atendendo a uma solicitação dos pacientes, pois somente uma parte dos casos era realmente progressiva, aliado ao fato de que o termo carregava uma forte carga psicológica negativa para todos os pacientes diagnosticados com a doença.

A partir de toda essa caracterização clínica proposta nos anos 1980, passou-se a observar que um número crescente de pacientes não apresentava espessamento cutâneo no início do quadro, permitindo a proposição dos conceitos de “esclerose sistêmica sine scleroderma” (Medsger, 2000) e “esclerose sistêmica precoce” (LeRoy & Medsger, 2001), que aumentaram significativamente o espectro de pesquisa e avaliação

Todo esse processo de construção de distintos espectros de doença culminou na publicação dos novos critérios de classificação de ES por um amplo grupo de estudo do ACR e do EULAR em 2013

da ES, centrado no *timing* de aparecimento das diferentes manifestações clínicas da doença.

Todo esse processo de construção de distintos espectros de doença culminou na publicação dos novos critérios de classificação de ES por um amplo grupo de estudo do ACR e do EULAR em 2013, que permitiu a classificação de pacientes com ES sem espessamento cutâneo e reforçou a importância dos autoanticorpos específicos e da capilaroscopia periungueal na caracterização da doença.

No Brasil, estudos pioneiros com ES foram realizados por João Francisco Marques Neto em Campinas e por José Angelo Papi no Rio de Janeiro. O primeiro grande grupo de estudo multicêntrico de ES realizado no Brasil foi o Grupo de Esclerose Sistêmica do Projeto Pronuclear (Gepro), uma iniciativa da Sociedade Brasileira de Reumatologia; seus dados foram publicados em 2010, junto com dados de outros registros internacionais de ES. E em 2021 foi lançado o Registro Brasileiro de Esclerose Sistêmica (Renascer).

Concluindo, a história da ES através dos últimos três séculos mostrou que sua definição, caracterização clínica e critérios de classificação evoluíram à medida que os conhecimentos clínicos e fisiopatológicos da doença foram aumentando, principalmente nas duas últimas décadas.

Referências

1. Benedek TG, Rodnan GP. The early history and nomenclature of scleroderma and of its differentiation from sclerema neonatorum and scleroedema. *Semin Arthritis Rheum* 1982;12(1):52-67.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15(2):202-5.
3. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):444-51.
4. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28(7):1573-6.
5. Galluccio F, Walker UA, Nihtyanova S, Moinezhadeh P, Hunzelmann N, Krieg T, Steen V, Baron M, Sampaio-Barros P, Kayser C, Nash P, Denton CP, Tyndall A, Müller-Ladner U, Matucci-Cerinic M. Registries in systemic sclerosis: a worldwide experience. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(1):60-8.
6. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1747-55.

HEADLINES

Achiles Cruz Filho

Doutor e Livre-Docente em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Viviane Angelina de Souza

Professora Adjunta de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário (HU) da UFJF; Diretora Científica da Sociedade Mineira de Reumatologia (SMR); Coordenadora da Comissão de Doenças Endêmicas e Infecciosas da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)

Baseline predictors of different types of treatment success in rheumatoid arthritis

Capelusnik D, Aletaha D. Ann Rheum Dis. 2022;81(2):153-8.

Estudo vienense de análise multivariada dos preditores basais dos tipos de tratamento de artrite reumatoide (AR) partiu de três estudos: ASPIRE, ATTRACT e Go-BEFORE. Conclusão do estudo mostrou que melhor prognóstico da AR ocorre quando se associam os fatores: doença de curta duração, sexo masculino e doença de baixa atividade. Na previsão da resposta, não foi encontrado nenhum preditor, exceto nível de proteína C reativa (PCR), que quando elevado foi associado com melhor resposta. Concluem os autores que a previsão de sucesso no tratamento é limitada. Particularmente na AR precoce, baixo nível de atividade pode permitir um prognóstico favorável.

Sexo masculino e duração da artrite podem fornecer dados adicionais de prognóstico bom.

Comentários — O presente estudo mostra que preditores no tratamento da AR nem sempre são fáceis de definir. Na avaliação basal, três condições favorecem o prognóstico: menor tempo de doença, sexo masculino e doença de baixa atividade. Mas preditores de resposta são escassos, é citada a PCR basal elevada como um preditor favorável. Essa é uma conclusão interessante desta pesquisa. Vamos nos lembrar desses dados ao avaliar nossos pacientes artríticos e o que esperar do tratamento.

Perceptions and experiences of individuals at-risk of rheumatoid arthritis (RA) knowing about their risk of developing RA and being offered preventive treatment: systematic review and thematic synthesis of qualitative studies

Siddle HJ, Chapman LS, Mankia K, et al. Ann Rheum Dis. 2022;81(2):159-68.

Autores europeus fazem revisão sistemática do risco de se desenvolver artrite reumatoide (AR) em indivíduos predispostos (fator reumatoide presente, ocorrência de AR familiar), oferecendo tratamento preventivo. Avaliados 7 estudos, envolvendo 115 indivíduos com risco de desenvolver AR, abordando três aspectos básicos: comprovação do risco, intervenções preventivas para diminuir o risco e percepção de testes preventivos de AR. Concluem os autores que há claros benefícios em informar indivíduos com risco de desenvolver AR e oferta de tratamento preventivo, mas há barreiras para conseguir

engajar esses indivíduos nos programas, diante da incerteza da evolução.

Comentários — Ultimamente têm surgido trabalhos em torno do tema do risco de se desenvolver AR. São pessoas com fator reumatoide positivo e AR na família. Já surgiram até estudos em que se instituiu tratamento preventivo com drogas modificadoras da AR (DMARDs). Esse trabalho refere dificuldade para incluir esses indivíduos em risco em esquema terapêutico. Minha postura tem sido de expor os riscos para o indivíduo, para que ele fique atento para eventuais sintomas e que retorne tão logo isso aconteça.

Choose wisely: imaging for diagnosis of axial spondyloarthritis

Diekhoff T, Eshed I, Radny F, et al. Ann Rheum Dis. 2022;81(2):237-42.

Grupo berlinense avalia acurácia da radiografia simples (RX), tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) de articulações sacroilíacas, no diagnóstico de espondiloartrite axial (SpA). Estudados 163 casos de SpA, comparados com 74 casos com alterações degenerativas, os quais foram submetidos a exames pelos métodos de RX, TC e RNM, cujas imagens foram avaliadas por três *experts* de maneira cega. Constataram que a RX foi o método dos três que demonstrou menor sensibilidade (66,3%) em relação a TC e RNM. A TC mostrou-se o método mais confiável. TC + RNM foi superior a apenas RNM.

Comentários — Diagnóstico por imagem de sacroileíte pode oferecer dificuldade. Edema ósseo nem sempre significa inflamação. O presente estudo compara os três métodos e conclui pela TC como sendo o mais confiável, explicitando a importância das lesões estruturais da SpA no diagnóstico diferencial. Muitos reumatologistas solicitam RNM como método preferencial de imagem. Ele certamente é preferível em casos iniciais, quando ainda não ocorrem erosões. Em casos com mais longa evolução, em que possam existir erosões, pelo presente estudo a TC será o método mais confiável.

Whole gut virome analysis of 476 Japanese revealed a link between phage and autoimmune disease

Tomofuji Y, Kishikawa T, Maeda Y, et al. Ann Rheum Dis. 2022;81(2):278-88.

Extenso grupo japonês estuda de maneira mais aprofundada a relação entre doenças autoimunes e o microbioma intestinal, analisando especificamente vírus intestinais. Estudados 476 japoneses portadores de artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica e controles normais. Os resultados mostraram que a abundância viral de indivíduos normais se reduz significativamente no intestino de portadores de doença autoimune, em especial AR e LES. Além disso, os *Podoviridae* estão reduzidos de maneira significativa no intestino dos portadores de LES. Realizaram análise da associação quantitativa vírus-bactérias intestinais e identificaram uma simbiose entre *Podoviridae* e *Faecalibacterium*. Concluem os autores que os dados sugerem que o viroma intestinal pode afetar nosso corpo diretamente ou via bactérias. Os resultados

trazem à luz novos dados sobre relação entre microbioma intestinal e o desenvolvimento de doenças autoimunes.

Comentários — Já se conhece a relação entre bactérias intestinais e doenças autoimunes, sendo elas consideradas um possível gatilho para eclosão da AR. Agora, esse grupo japonês mostra o possível papel dos vírus do microbioma intestinal, em doenças autoimunes e informando, inclusive, da relação desses vírus com as bactérias intestinais. Essas informações agregam conceitos sobre o papel do microbioma intestinal e AR e LES, por desencadeadores da AR, como bactérias do intestino, da boca e da árvore brônquica. Esses novos conceitos de que vírus intestinais podem participar do processo enriquecem os conhecimentos a respeito da origem das doenças autoimunes.

Temporary hold of mycophenolate augments humoral response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: a case series

Connolly CM, Chiang TP, Boyarsky BJ, et al. Ann Rheum Dis. 2022;81(2):293-5.

Grupo de autores americanos do Johns Hopkins, baseado na recomendação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de suspender o micofenolato de mofetila (MMF) uma semana após a vacinação contra coronavírus, para preservar o efeito da vacina, estudou 24 pacientes que descontinuaram o MMF para receber a vacinação. Desses, 13% receberam a vacina da Johnson, os demais da Pfizer ou Moderna. Os diagnósticos mais frequentes eram lúpus eritematoso sistêmico (LES) (25%) e miosite (20%); 54% pacientes retiraram a droga antes da vacinação, 38% antes e depois e 8% retiraram MMF após a vacina. Após média de 32 dias da vacinação, 22/24 participantes que descontinuaram a droga tinham resposta de anticorpos

detectável, comparados com 112/171, que continuaram com a terapia, de onde se conclui que aqueles que suspenderam a droga tinham maior chance de uma resposta com anticorpos. A conclusão é que o MMF interfere com resposta à vacinação contra coronavírus.

Comentários — Esse é um aspecto importante para o reumatologista, que tem no MMF uma droga de frequente uso. Importante também é lembrar-se que MMF e rituximabe (RTX) são das drogas do arsenal reumatológico que mais inibem a resposta vacinal. Os pacientes precisam ser orientados a receber a vacina 5 meses após infusão de RTX e que no caso do MMF a droga tem que ser retirada 1 semana antes e 1 semana depois da vacinação.

Risk of Covid-19 in rheumatoid arthritis: A National Veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals

England BR, Roul P, Yang Y, et al. Arthritis Rheumatol. 2021;73(12):2179-88.

Outro grupo americano investiga se pacientes com artrite reumatoide (AR), que reconhecidamente têm mais tendência a infecções, apresentam risco aumentado de contrair covid-19. O estudo se baseia na enorme casuística de 33.886 pacientes e igual número de controles, retirados do registro do Department of Veterans Affairs. Na análise multivariada, casos com AR foram associados com maior risco de contrair covid-19, com *hazard ratio* (HR) de 1,25 e maior risco de hospitalização e morte, HR de 1,35, quando comparados com não portadores de AR. Foram associados com maior risco de hospitalização e morte: uso de drogas modificadoras da artrite reumatoide (DMARDs), de prednisona, raça negra, etnia hispânica e presença de condições crônicas graves, mas não soropositividade.

Concluiu-se pelo maior risco de pacientes com AR contraírem covid-19 grave, com hospitalização e morte, em relação àqueles não portadores de AR. Dados sugerem que pacientes com AR devam ser priorizados para vacinação contra coronavírus.

Comentários — A enorme casuística do presente estudo mostra o risco aumentado de pacientes com AR contraírem covid-19, especialmente formas graves de infecção, com hospitalização e morte. É curioso que entre fatores de risco não se inclui a soropositividade. Pacientes artríticos devem ter uma atenção especial com relação à vacina, onde o reumatologista desempenha papel de importância. Lembrar que o risco de hospitalização e morte cresce 35% nesses pacientes com AR e covid-19.

Progression of knee osteoarthritis with use of intraarticular glucocorticoids versus hyaluronic acid

Bucci J, Chen X, LaValley M, et al. Arthritis Rheumatol. 2022;74(2):223-6.

Outro grupo americano analisa, comparativamente, se infiltrações com corticoide são associadas com progressão aumentada na osteoartrite de joelho, comparando com infiltrações de ácido hialurônico (HA), que têm sido consideradas capazes de retardar essa evolução. Considerados dois grandes grupos de coorte: da Osteoarthritis Initiative e Multicenter Osteoarthritis Study. Estudados 791 pacientes (980 joelhos) com osteoartrite, dos quais 629 relataram ter recebido injeção de corticoide e 162 de HA, nos 6 meses prévios e incidência de artroplastia de joelho. Radiografias dos joelhos foram avaliadas regularmente. Concluiu-se que o índice de progressão foi similar entre os dois grupos, quando se avaliou pinçamento do espaço articular. A incidência de artroplastia foi ligeiramente menor nos casos

que receberam corticoide em relação àqueles que receberam HA. Concluem os autores que infiltrações de corticoide não são associadas com risco aumentado de progresso da artrose do joelho, em comparação com infiltração de HA.

Comentários — Muito interessante a conclusão desse estudo, com avaliação de 980 joelhos com osteoartrite, mostrando que infiltrações de corticoide e de HA apresentam evolução similar e idêntico risco de artroplastia de joelho. Esse fato não confirma o conceito clássico de que a infiltração de corticoide acelera a progressão de doença, enquanto aquelas com HA retardariam ela. Infiltrações com ambos os produtos trazem alívio dos sintomas e podem ser consideradas, sendo o custo do HA um fator limitante para seu uso.

Association of a combination of healthy lifestyle behaviors with reduced risk of incident systemic lupus erythematosus

Choi MY, Hahn J, Malspeis S, et al. Arthritis Rheumatol. 2022;74(2):274-83.

Autores de Boston-EUA e de Calgary-Canadá investigam se um esquema de vida saudável poderia reduzir o risco de lúpus eritematoso sistêmico (LES), considerando-se que estudos anteriores demonstraram relação entre fatores individuais e o risco de LES. O estudo incluiu 185.962 indivíduos do grupo de enfermeiras do National Health Service (NHS), nos quais ocorreram 203 casos de LES, durante *follow-up* de 4.649 milhões de pessoas-ano. Foram calculados cinco fatores de vida saudável, calculados a cada dois anos: consumo de álcool, índice de massa corpórea (IMC), tabagismo, dieta e exercícios. Avaliado ainda risco de LES na população geral. Concluiu-se que um índice mais alto dos fatores de qualidade de vida correspondia a menor risco de LES em geral e a menor risco de LES com anti-DNA positivo. Mulheres com índice de qualidade de vida igual ou superior a quatro apresentavam o menor risco

de desenvolver LES, comparadas com mulheres com apenas um índice de qualidade de vida. Concluiu-se que o risco de desenvolver LES, doença de clara influência genética, pode ser reduzido em torno de 50%, com aderência a comportamentos de vida saudável.

Comentários — Conclusão das mais interessantes deste trabalho, mostrando que a incidência de LES pode ser reduzida à metade com esquema de vida saudável, baseados em amostra importante. Tem sempre sido recomendado aos pacientes controle do tabagismo e álcool, prática de exercícios, controle do peso e dieta saudável, pela experiência anterior que se tem com esses fatores; mas agora temos dados reais comprovando o quão esses fatores poderão beneficiar os pacientes. Reduzir a incidência de LES à metade é uma queda significativa. Será muito interessante se esses dados vierem a ser confirmados por outros estudos.

Performance of 4 methods for screening of latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis under TNF α inhibitors: a 24-month prospective study

Gomes CMF, Terreri MT, Moraes-Pinto MI, et al. Adv Rheumatol. 2021;61(1):71. Comentários pela Profa. Viviane Angelina de Souza, da UFJF. Diretora Científica da SMR.

Neste estudo prospectivo publicado recentemente na revista *Advances in Rheumatology*, que incluiu pacientes com artrite inflamatória crônica (AIC) em uso de inibidores de fator de necrose tumoral (iTNF) dos serviços de Reumatologia da USP e da UNIFESP, os autores tiveram como principal objetivo comparar a performance de quatro métodos para detectar a infecção latente por tuberculose (ILTb).

Foram incluídos 102 pacientes com AIC. Desses, 40 tinham diagnóstico de artrite reumatoide (AR), 35 espondilite anquilosante (EA), 7 artrite psoriásica (AP) e 20 artrite idiopática juvenil (AIJ). Esses pacientes deveriam estar em uso de iTNF por pelo menos 6 meses. Desses, 21 pacientes tinham teste tuberculínico (TT) positivo e foram tratados ILTb, sendo que um total de 81 pacientes que foram negativos para TT antes do início do iTNF foram incluídos e seguidos por um período de 24 meses. Foram excluídos do estudo pacientes com TB ativa, neoplasias prévias ou outras doenças infecciosas concomitantes. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínico-epidemiológica no *baseline*, além de exame de imagem (radiografia simples (RX) de tórax ou tomografia computadorizada [TC], quando indicado). Realizaram TT, o qual foi considerado negativo quando < 5 mm. Em caso de um teste negativo, era indicado um *booster* 3 semanas após a primeira leitura, o qual foi considerado positivo se maior que 10 mm ou quando o endurecido foi maior que 6 mm que o resultado da primeira teste. Foram também realizados dois testes IGRA: Quantiferon Gold in Tube e o T-SPOT TB (Elispot). Os pacientes com diagnóstico de ILTb receberam isoniazida (IZN) por seis meses. Após esse período, os pacientes foram novamente submetidos aos testes de *screening* de ILTb e seguidos por um período de 24 meses.

Os principais achados do estudo foram que dos 102 pacientes avaliados, 37 (36%), tiveram TT ou IGRAs positivos no *baseline*. A concordância entre o TT e IGRA foi moderada ($k = 0,475$; $p = 0,001$),

mas foi elevada entre os dois testes IGRA utilizados ($k = 0,785$; $p < 0,001$). Durante os 24 meses de seguimento, houve 15 (18,5%) casos incidentes de ILTb. Quando comparados ao TT, os IGRAs incrementaram o poder diagnóstico em 8,5%. O *booster* não acrescentou valor nos pacientes que apresentaram o TT negativo no *baseline*. Após os 6 meses de tratamento de ILTb, os resultados dos IGRAs não alteraram significativamente. Do grupo de pacientes com testes negativos no período basal, apenas um paciente com EA teve diagnóstico de TB pleuropulmonar. Dos 21 pacientes que foram tratados para ILTb, nenhum desenvolveu TB ativa até o final do seguimento.

Como conclusão do estudo, quase 20% dos pacientes com AIC que tiveram testes negativos no *baseline* tornaram-se positivos após uso de iTNF. O TT foi eficaz na detecção de novos casos de ILTb, mas os testes IGRAs incrementaram o diagnóstico em 8,5%, sugerindo que, quando possível, esses testes devem ser usados. Os autores não recomendam, baseados em seus achados, a repetição dos testes no seguimento dos pacientes.

Comentários — Gostaria de mais uma vez ressaltar a importância do rastreamento e tratamento adequados de ILTb em nossos pacientes, no sentido de mitigar novos casos de TB ativa. Os esquemas terapêuticos disponíveis até o momento podem dificultar a adesão dos pacientes, sendo recomendadas a IZN em um total de 270 doses ou a rifampicina em um total de 120 doses. Com a chegada da rifapentina (já aprovada pela ANVISA e disponível para nossos pacientes) haverá impacto positivo na melhora da adesão ao tratamento. Para pacientes com mais de 14 anos de idade e acima de 30 kg, o esquema recomendado é de 900 mg de IZN associado a 900 mg de rifapentina, em doses únicas semanais, durante três meses, totalizando 12 doses.

Depression is associated with increased disease activity and higher disability in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis

Pezzato S, Bonetto C, Caimmi C, et al. Adv Rheumatol. 2021;61(1):57.

Extenso grupo de pesquisadores americanos investiga se níveis mais altos de ácido úrico no soro se relacionam com morte súbita cardíaca ou doença coronariana. Uricemia foi medida em 840 participantes, havia sido medida em 235 participantes que tiveram morte súbita e em 851 com doença coronariana. Casos com elevados níveis de ácido úrico eram em geral de pacientes mais velhos, do sexo masculino e negros. Constatou-se que morte súbita cardíaca foi maior em participantes com mais de 65 anos de idade, sem diabetes e entre indivíduos brancos ou negros. Não houve diferença significativa quanto à incidência de doença coronariana. Os autores concluem que níveis séricos elevados de ácido úrico foram

associados com maior risco de morte súbita cardíaca, mas não de doença coronariana incidente.

Comentários — O presente estudo enfatiza consequências cardiovasculares da hiperuricemia. Curiosamente, essa não se relacionou com doença coronariana, mas com morte súbita cardíaca, em indivíduos com mais de 65 anos de idade. Outros estudos sugerem, entretanto, que a hiperuricemia pode estar associada à doença coronariana, confirmando maior risco de morte nesses casos (Wu et al. Int J Cardiol. 2016 Jun 15;213:4-7). De qualquer maneira, é mais um item a ser valorizado nos pacientes hiperuricêmicos.

Artrite reumatoide, doença cardiovascular e síndrome metabólica: uma associação frequente



Kirla Wagner Poti Gomes

Hospital Geral de Fortaleza (HGF)

Bianca Castro Martins de Oliveira Teófilo

Aluna da Universidade Federal do Ceará (UFC)

Carlos Ewerton Maia Rodrigues

Universidade de Fortaleza, UFC e HGF

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é a forma mais comum de artrite inflamatória crônica, com prevalência de cerca de 1% da população mundial.¹ A doença pode cursar com manifestações extra-articulares, mas a principal causa de mortalidade, entretanto, não se associa diretamente à AR, mas sim à doença cardiovascular (DCV).²

Fatores de risco cardiovascular e síndrome metabólica

Os fatores de risco tradicionais para DCV são bem conhecidos e incluem tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), aumento de *low-density lipoprotein* (LDL), redução de *high-density lipoprotein* (HDL), história familiar de DCV prematura e idade.³ Obesidade abdominal, sedentarismo e dieta aterogênica são considerados fatores de risco associados ao estilo

de vida.⁴ Há ainda os fatores de risco emergentes ou metabólicos, que compõem a síndrome metabólica (SM) e que também aumentam o risco de DCV.^{4,5}

A SM é definida como um conjunto de, pelo menos, três dos cinco aspectos seguintes: obesidade central, hiperglicemia, níveis elevados de triglicerídeos, níveis reduzidos de HDL e hipertensão arterial.^{3,6} Sabe-se que tanto a adiposidade central quanto a SM estão ligadas à inflamação crônica e à resistência insulínica (RI).⁷ Acredita-se que a avaliação isolada dessa síndrome subestime o risco cardiovascular (RCV), recomendando-se, assim, a estratificação de acordo com o escore de Framingham, que estima o risco de um evento cardiovascular maior, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE), em dez anos.⁴ Indivíduos diabéticos e com DCV prévia já são considerados de alto risco, independentemente do valor encontrado pelo escore.³

Inflamação, artrite reumatoide, doença cardiovascular e síndrome metabólica

As altas taxas de DCV e SM na AR podem ser explicadas fisiologicamente, pois o metabolismo desses doentes é afetado pelos efeitos sistêmicos da patologia, mediados pela superexpressão de citocinas pró-inflamatórias.^{8,9} Como participantes dessa resposta, tem-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que promove a secreção de outras citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), e reduz as citocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina.¹⁰ Altos níveis de IL-6 suprimem HDL e baixos níveis de adiponectina prejudicam o metabolismo da glicose e de lipídios, estando esses itens incluídos na síndrome metabólica.^{11,12} O TNF- α também promove RI por meio da inibição da via de sinalização do receptor de insulina.¹³ Assim, a AR tem sido associada a mudanças na composição da massa corporal, nos níveis de adipocinas e na sensibilidade à insulina, especialmente durante os estágios ativos da doença.¹⁴ Soma-se a isso o sedentarismo, muitas vezes decorrente da inflamação e da incapacidade advindas da doença, o que também contribui para a SM.¹⁵

Essa associação entre inflamação e aterosclerose levou muitos pesquisadores a relacionar doenças inflamatórias crônicas, como a AR, ao aumento do RCV.¹⁶ A aterosclerose coronariana é mais grave e mais prevalente em pacientes com AR estabelecida quando comparados àqueles com doença precoce ou a indivíduos saudáveis.¹⁷ Essa alteração se correlaciona com a presença de marcadores inflamatórios, sugerindo que a inflamação tem papel importante na fisiopatologia da aterosclerose acelerada da doença.¹⁷

Outro fato interessante é a relação dos níveis lipídicos com inflamação: velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) elevadas associam-se a menores taxas de colesterol total, HDL e LDL, mas, paradoxalmente, a um maior RCV, sugerindo que a inflamação na AR pode ser um fator confundidor na interpretação da relação entre níveis lipídicos e DCV.¹⁸ Seguindo esse raciocínio, é de se esperar que o bom controle da doença se correlacione positivamente à DCV. Ljung et al. mostraram que pacientes que respondiam bem ao anti-TNF- α tinham o risco de síndrome coronariana aguda (SCA) semelhante ao da população geral, e os não respondedores tinham risco dobrado.¹⁹ Roubille et al. também encontraram efeito protetor do anti-TNF- α e do

Essa associação entre inflamação e aterosclerose levou muitos pesquisadores a relacionar doenças inflamatórias crônicas, como a AR, ao aumento do RCV¹⁶

metotrexato na AR.²⁰ Porém, recentemente e apesar de ter se mostrado eficaz no controle da doença, observou-se risco adicional de DCV com o uso de tofacitinibe, um inibidor da Janus quinase.²¹

Sabe-se que a principal causa de mortalidade na AR é a DCV e que os fatores de risco tradicionais não conseguem explicar sozinhos essa associação.^{22,23} Crowson et al. encontraram que 30% desse risco advém da doença reumática, enquanto 49% devem-se aos RCVs tradicionais.²⁴ Idade > 55 anos, tempo de doença, presença de fator reumatoide, VHS elevada e corticosteroide compõem o perfil do paciente com maior risco.²⁴

É válido citar um estudo de Mantel et al., que encontraram associação de AR com pior desfecho de SCA.²⁵ Outros autores também mostraram essa associação, revelando aumento de 68% no risco de IAM e de 50% no risco de morte por DCV em comparação com a população sem a doença.^{26,27} Esses pacientes ainda apresentavam maior risco de IAM silencioso, angina sem sintomas e morte súbita.²⁷

Por todas as evidências existentes, considera-se que a AR seja um fator de risco independente para a DCV, e que esse risco esteja relacionado à gravidade e duração da inflamação, sendo comparado ao risco de diabetes melito tipo 2 (DM2).^{23,28} Além de ter sido observada a relação entre doença inflamatória e DCV, vários autores também correlacionaram a inflamação à SM. Doenças como AR, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide têm maior frequência também de SM.²⁹⁻³¹

Uma metanálise recente observou uma prevalência de 30% de SM na AR, sendo que o componente da síndrome mais observado foi o aumento da circunferência abdominal, sugerindo a necessidade de maior atenção à dieta e à perda de peso.³² No Brasil, também existem estudos sobre o tema.^{29,33} Gomes et al., por exemplo, encontraram prevalência de 51%, uma das maiores do mundo, e uma associação entre SM e atividade de doença.³³

Atingir a remissão clínica ou, quando não possível, a baixa atividade de doença, deve ser o objetivo do reumatologista, e isso certamente ajudará a prevenir os desfechos cardiovasculares, como IAM e AVE³⁷

Manejo clínico

O reconhecimento da importância da SM e da DCV em pacientes com AR levou a European League Against Rheumatism a publicar recomendações sobre o tema.³⁴ Uma das orientações é acessar periodicamente o RCV utilizando ferramentas como o escore de Framingham e multiplicar o resultado obtido por 1,5.³⁴ Em relação ao corticosteroide, esse deve ser usado na menor dose e pelo menor tempo possível, já que está relacionado ao aumento do RCV.^{20,34}

Medidas específicas devem ser adotadas para reduzir os fatores de risco modificáveis de DCV. São elas: perda de peso, prática de atividade física e melhora da dieta.⁴ A terapia farmacológica pode ser empregada em situações de aumento de triglicerídeos e LDL, HAS e DM2.⁴ Existem estudos, por exemplo, que revelam redução de mortalidade na AR com o uso de estatina e com a prática de atividade física.^{35,36}

Além do tratamento dos fatores de risco modificáveis, é extremamente importante controlar o processo inflamatório, adotando, de preferência, a estratégia *treat-to-target* no manejo da AR.³⁷ Atingir a remissão clínica ou, quando não possível, a baixa atividade de doença, deve ser o objetivo do reumatologista, e isso certamente ajudará a prevenir os desfechos cardiovasculares, como IAM e AVE.³⁷

Conclusão

A AR é uma doença inflamatória crônica associada à alta prevalência de SM e DCV, com aumento considerável de mortalidade por esses desfechos. A associação entre inflamação, SM e DCV é evidente, fazendo-se necessário intervir em duas vertentes principais: controle da atividade de doença, portanto, da inflamação, e controle dos fatores de risco modificáveis. Dessa forma, os pacientes estarão mais protegidos da morbimortalidade da DCV.



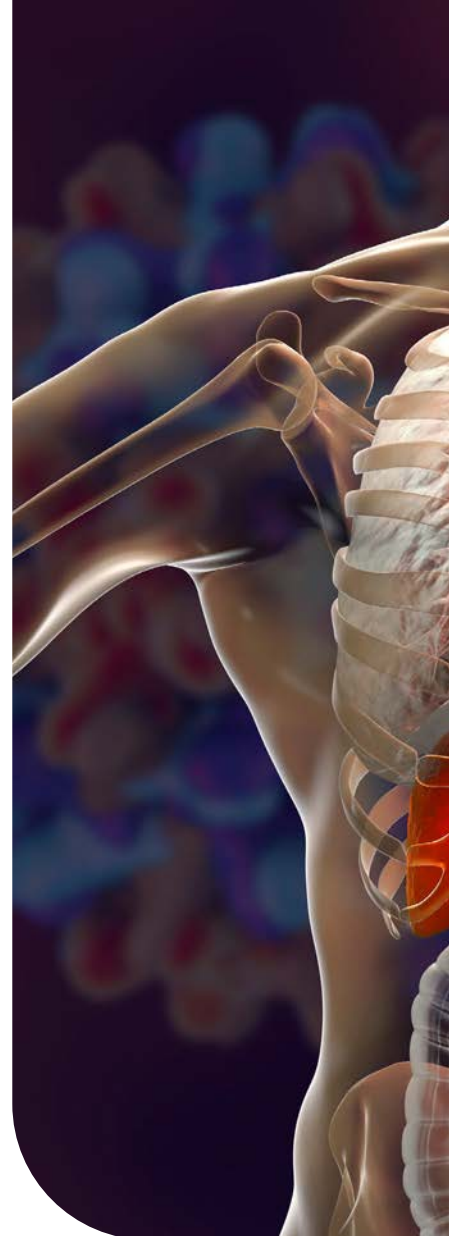
Referências

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358:903.
2. Widdifield J, et al. Causes of death in rheumatoid arthritis: how do they compare to the general population? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1748-55.
3. Third report of the national cholesterol education program (NCEP). expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). Final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
4. Grundy SM, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
5. Grundy M, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;24(2):e13-8.
6. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
7. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-50.
8. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* 2017; 46:183.
9. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27-37.
10. Wang B, Trayhurn P. Acute and prolonged effects of TNF-alpha on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Pflugers Arch*. 2006;452(4):418-27.
11. El-Mikkawy DME, EL-Sadek MA, EL-Badawy MA, et al. Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2020;47:7.
12. Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;39:151-8.
13. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. Irs-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in Tnf-A and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271(5249):665.
14. Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA, Seres I, Paragh G, Kardos Z et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(11):691-6.
15. Summers G, et al. Physical activity and sedentary behavior in women with rheumatoid arthritis: a comparison of patients with low and high disease activity and healthy controls. *Open Access Rheumatol*. 2019;(11):133-42.
16. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
17. Chung CP. et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3045-53.
18. Myasoedova E, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482-7.
19. Ljung L, et al. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2087-94.
20. Roubille C, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-9.
21. Ytterber SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022; 386:316-26.
22. Maradiit-Kremers H, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):402-11.
23. Del Rincon ID, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737-45.
24. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Thorneau TM, Gabriel SE. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2012(1);110(3):420-4.
25. Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T, Wållberg-Jonsson S, Askling J. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J*. 2015;36(48):3413-22.
26. Avina-Zubieta JA, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690-7.
27. Avina-Zubieta JA, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524-9.
28. Peters MJL, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1571-9.
29. Chung CP, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):208-14.
30. Cunha VR, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(3):186-91.
31. Rodrigues CE, Bonfá E, Caleiro MT, Vendramini MB, Bueno C, Lopes JB, de Carvalho JF. Association of arterial events with the coexistence of metabolic syndrome and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1576-83.
32. Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia MA, Khoramdad M, Izadi N, Almasi-Hashani A, et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0170361.
33. Gomes KWP, Luz AJP, Felipe MRB, Beltrão LA, Sampaio AXC, Rodrigues CEM. Prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients from Northeastern Brazil: Association with disease activity. *Mod Rheumatol*. 2018;28(2):258-63.
34. Agca R, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17-28.
35. Chhibber A, Hansen S, Biskupiak J. Statin use and mortality in rheumatoid arthritis: an incident user cohort study. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021 Mar;27(3):296-305.
36. Lange E, Kucharski D, Svedlund S, et al. Effects of aerobic and resistance & exercise in older adults with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2019;71:61-70.
37. Smolen J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:685-99.

Hepatites virais no contexto das doenças reumáticas imunomediadas: é seguro manter o tratamento imunossupressor?

Vitor Alves Cruz

Professor Assistente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG); Mestre em Ciências da Saúde pela UFG; Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFG; Membro das Comissões de Doença Endêmica e Infecciosas e de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)



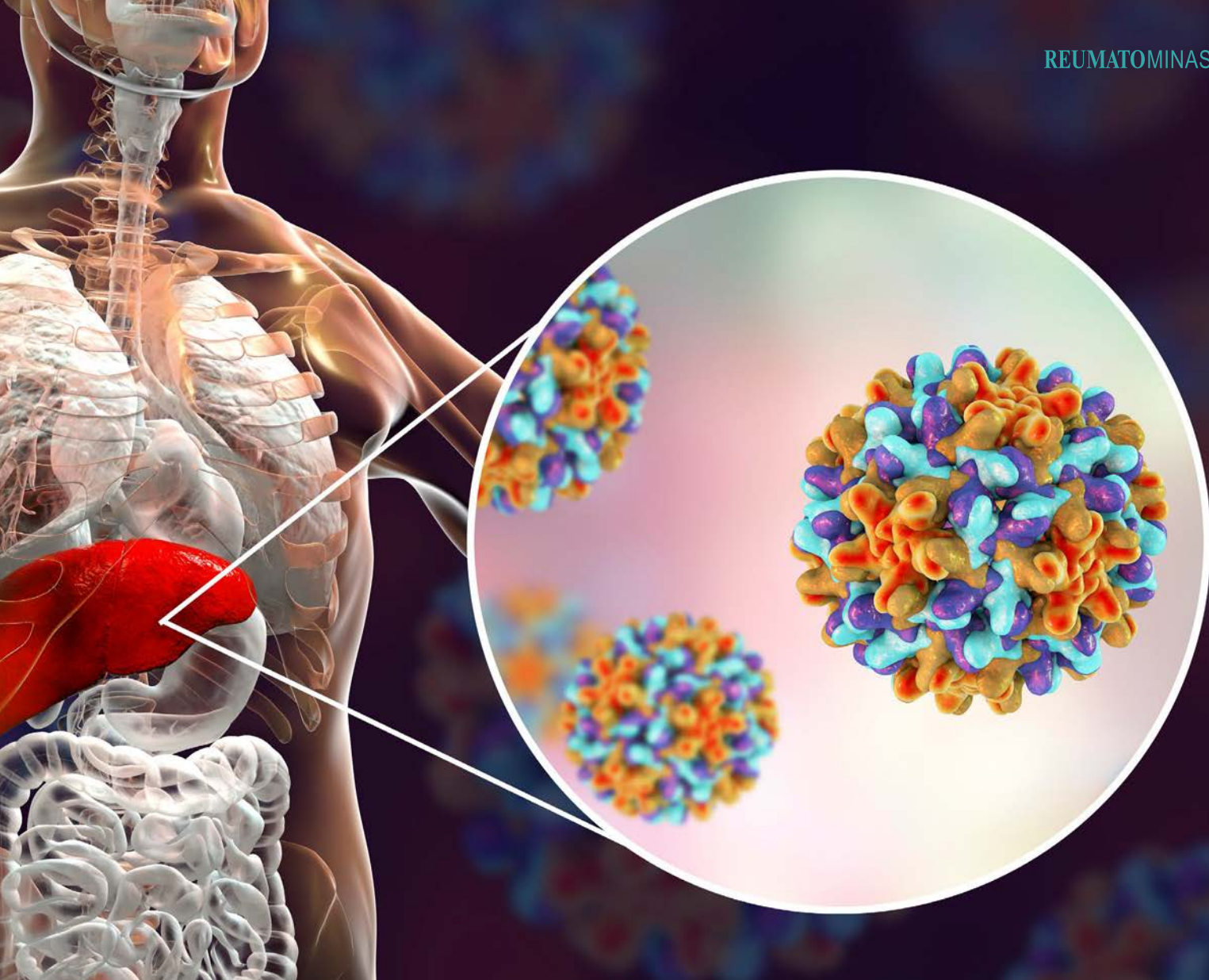
Introdução

Nas últimas décadas, o advento de novas drogas imunossupressoras impactou de forma significativa o prognóstico das doenças reumáticas imunomediadas (DRIMs), levando a melhora da qualidade de vida, prevenção do dano articular irreversível e das sequelas viscerais, resultando em última análise na manutenção da capacidade funcional e aumento da sobrevida dos pacientes. Com o aumento progressivo do grau de imunossupressão, cresce a preocupação com intercorrências infecciosas, com grande destaque para as hepatites virais, consideradas endêmicas em nosso país.¹

No período de 1999 a 2020, no Brasil, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 689.933 casos confirmados de hepatites virais. Desses, 168.579 (24,4%) são referentes aos casos de hepatite A, 254.389 (36,9%) aos

de hepatite B, 262.815 (38,1%) casos de hepatite C e 4.150 (0,6%) casos de hepatite D. A região nordeste concentra a maior proporção das infecções pelo vírus A (30,1%). Na região sudeste verificam-se as maiores proporções dos vírus B e C, com 34,2% e 58,9%, respectivamente. Por sua vez, a região norte acumula 74,9% do total de casos de hepatite D. Essas infecções são as principais causas de doença hepática crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. A carga de enfermidades resultante das hepatites virais e o próprio agravamento por si só representam um desafio de saúde pública para o Sistema Único de Saúde (SUS).²

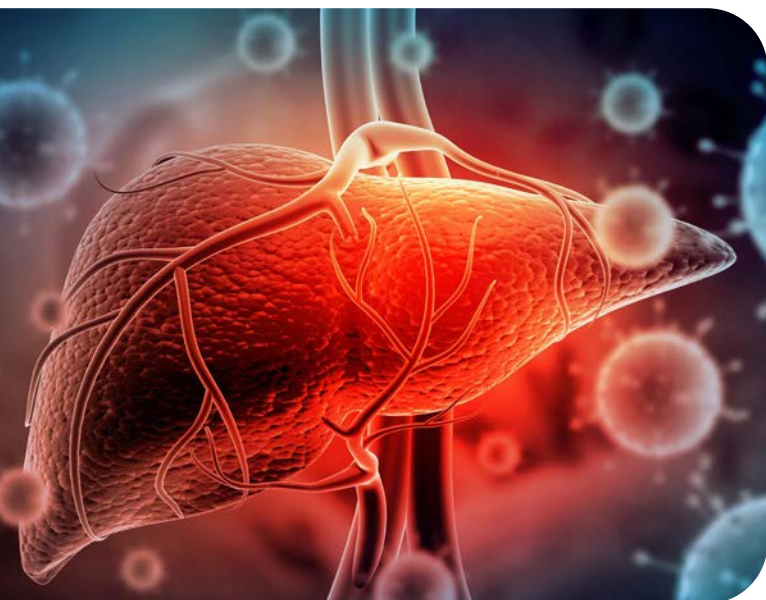
A hepatite B é uma doença infecciosa causada pelo HBV, um vírus DNA da família *hepnaviridae*, resultando na inflamação das células hepáticas do portador. É transmitida pelo contato com sangue ou secreções corporais contaminadas pelo vírus. Assim,



transfusões de sangue, relações sexuais sem preservativos e compartilhamento de agulhas, seringas e objetos perfurocortantes são as principais formas de contaminação. Mães portadoras podem contaminar seus filhos durante a gestação, parto e, em casos muito raros, amamentação. O período de incubação varia entre 30 e 180 dias, sendo mal-estar, mialgia, inapetência e febre os primeiros sintomas, seguidos por icterícia, prurido, colúria e acolia fecal. Na maioria dos casos (90% a 99%), tais manifestações cessam em aproximadamente seis semanas, ficando o paciente imune a novas infecções. Alguns indivíduos, no entanto, desenvolvem a hepatite B crônica, sendo observada maior incidência entre etilistas, crianças, bebês e imunocomprometidos.³

Diversas manifestações reumatológicas são descritas na infecção pelo HBV. O acometimento articular é mediado por imunocomplexo, acometendo cerca

de 10% a 25% dos pacientes. Pode ocorrer poliartralgia ou poliartrite – aguda, simétrica, migratória ou aditiva, em pequenas ou grandes articulações, principalmente mãos e joelhos. As manifestações articulares ocorrem preferencialmente na fase prodrômica. Poliartrite crônica é incomum, mesmo com a cronificação da doença. Tem sido relatado quadro semelhante a artrite reumatoide (AR), inclusive com fator reumatoide positivo. Nenhum tratamento é necessário, uma vez que as manifestações articulares têm resolução espontânea após duas a três semanas de seu início. Também é conhecida a associação do HBV com poliartrite nodosa (PAN). Na maioria dos casos, a PAN se desenvolve durante os primeiros seis meses de doença, sendo a poliartralgia acompanhada de mialgia as manifestações mais comuns e ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes.⁴



A hepatite C é uma enfermidade infecciosa causada pelo HCV, um vírus RNA da família *Flaviviridae*, com genoma em fita simples de polaridade positiva. Em sua poliproteína distinguem-se diferentes proteínas: as estruturais (core, E1 e E2) e as não estruturais ou NS (1 a 5), essas últimas responsáveis pela replicação viral. A análise filogenética das sequências genômicas permitiu a caracterização de seis genótipos. No Brasil, os subtipos mais comuns são o 1, o 2 e o 3. O subtipo 1 é o mais comum entre os pacientes infectados. A transmissão do HCV ocorre, principalmente, por via parenteral. Entre as principais causas de transmissão estão a transfusão de sangue; o compartilhamento de seringas, agulhas, lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, alicates de unha ou outros objetos que furam ou cortam. Os indivíduos que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993 devem ser testados, pois são considerados de risco para essa infecção. A transmissão sexual entre parceiros heterossexuais é rara. Porém, entre homens que fazem sexo com homens, e na presença da infecção pelo HIV, a via sexual deve ser considerada para a transmissão. O período de incubação para o vírus é de duas semanas a seis meses. As formas anictéricas da hepatite C correspondem a cerca de 70% dos casos. Os indivíduos contaminados evoluem para a cronicidade totalmente assintomáticos, sem terem conhecimento da presença do anti-HVC ou mesmo do aumento de enzimas hepáticas.⁵

As manifestações reumatológicas do HCV são mediadas por imunocomplexos que se depositam

no tecido sinovial. Estudos mostram que entre 2% e 20% dos pacientes podem apresentar tais sintomas. Mais frequentemente ocorrem poliartralgia e mialgia. Poliartrite não erosiva ocorre em 2% a 5% dos pacientes e se apresenta de várias formas: como uma síndrome semelhante a AR associada a crioglobulinemia mista essencial (artrite, púrpura palpável e a presença de crioglobulina), artrite diretamente relacionada ao HCV ou artrite induzida pela terapia antiviral. Pacientes podem apresentar positividade para vários autoanticorpos, entre esses, fator reumatoide (40%-65%), crioglobulinas (40%-55%) e anticorpos antinucleares (10%).⁴

Reativação do HBV nas DRIMs

A reativação do HBV (HBVr) é uma complicação bem reconhecida do tratamento imunossupressor em neoplasias, DRIMs e transplante de órgãos. Ela ocorre tipicamente em pacientes com infecção crônica por HBV (HBsAg positivos), e menos comumente, em pacientes com infecção por HBV resolvida (HBsAg negativo/anti-HBc positivo). A HBVr é geralmente definida como: um aumento no soro de HBV-DNA em comparação com os níveis basais ou detecção de HBV-DNA se previamente não detectável, ou soroconversão reversa do HBsAg de negativo para positivo. Fatores que influenciam o risco de HBVr estão relacionados ao tipo, intensidade e duração da imunossupressão utilizada.⁶

Com a popularização do uso dos imunobiológicos e dos novos agentes sintéticos orais alvo-específicos, como os inibidores da Janus quinase, os reumatologistas devem estar cientes das recomendações de triagem e das opções de manejo para profilaxia e monitoramento da HBVr. A maioria dos dados da literatura sobre o HBVr deriva das áreas de hematologia e oncologia, onde combinações de agentes biológicos e citotóxicos com maior potencial imunossupressor são usadas rotineiramente, geralmente por um curto período de tempo. Esses dados precisam ser interpretados com cautela quando aplicados a doenças reumáticas, onde a potência de imunossupressão é menor e a duração da terapia mais longa. Em uma metanálise recente para a prevalência de HBVr em doenças reumáticas tratadas com agentes convencionais ou biológicos, foi de 1,4%, portanto, muito inferior à estimativa relevante na hematologia/oncologia.⁷

Nos últimos anos, tem havido um esforço para estratificar o risco da HBVr de acordo com as alterações sorológicas do paciente e do tipo e duração do tratamento imunossupressor utilizado. A American Gastroenterological Association (AGA) classificou o

risco de HBVr como baixo (< 1%), moderado (1%-10%) e alto (> 10%) com base nos fatores acima. A duração dos tratamentos biológicos, especialmente em doenças reumáticas, onde geralmente não há regras de interrupção definidas para o tratamento, levanta mais controvérsias sobre o manejo do HBVr e as orientações de monitoramento.⁸

As orientações da AGA sugerem que doses diárias de corticosteroides > 20 mg de prednisolona (ou equivalente) por mais de 4 semanas devem ser consideradas como tendo risco pelo menos moderado para HBVr e justificam a profilaxia antiviral em pacientes HBsAg positivos. Ao contrário, o risco é baixo em pacientes HBsAg negativos/anti-HBc positivos e o monitoramento, em vez do tratamento de profilaxia, é recomendado.⁹

Com respeito a outros agentes sintéticos convencionais, como metotrexato (MTX), leflunomida (LEF), sulfassalazina (SSZ), hidroxicloroquina (HCQ) e azatioprina (AZA), os casos de HBVr são extremamente raros, e geralmente devem ser considerados seguros nesse contexto. Em um estudo prospectivo recente de pacientes com AR cronicamente infectados pelo HBV tratados com MTX, LEF, SSZ ou HCQ sem profilaxia antiviral, apenas 4/211 (1,8%) desenvolveram HBVr; todos os quatro pacientes também estavam recebendo corticosteroides; portanto, a contribuição exata desses agentes para o HBVr não é clara. Da mesma forma, entre os pacientes com doença reumática e infecção por HBV resolvida que participaram de um grande estudo multicêntrico prospectivo, o uso de MTX não foi associado com risco aumentado para HBVr (RR=0,4). O micofenolato de mofetila (MMF) também apresenta baixo risco para HBVr, semelhante ao de outros medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais. A recomendação atual é que o tratamento com MTX e demais agentes sintéticos comuns deve ser considerado como de baixo risco para HBVr em pacientes com infecção crônica ou curada pelo HBV. É sempre oportuno lembrar que para aqueles agentes com potencial efeito hepatotóxico direto (MTX e LEF), precauções de monitoramento apropriadas devem sempre estar em vigor.^{10,11}

O risco em esquemas contendo ciclofosfamida (CF) é alto e ocorre relativamente cedo em pacientes HBsAg positivos, enquanto o risco em pacientes com infecção por HBV resolvida é bastante reduzido. A profilaxia antiviral profilática deve ser usada para o primeiro grupo. As evidências atuais não apoiam a proteção antiviral universal para pacientes

com infecção por HBV resolvida antes da indução da remissão com regimes contendo CF.¹²

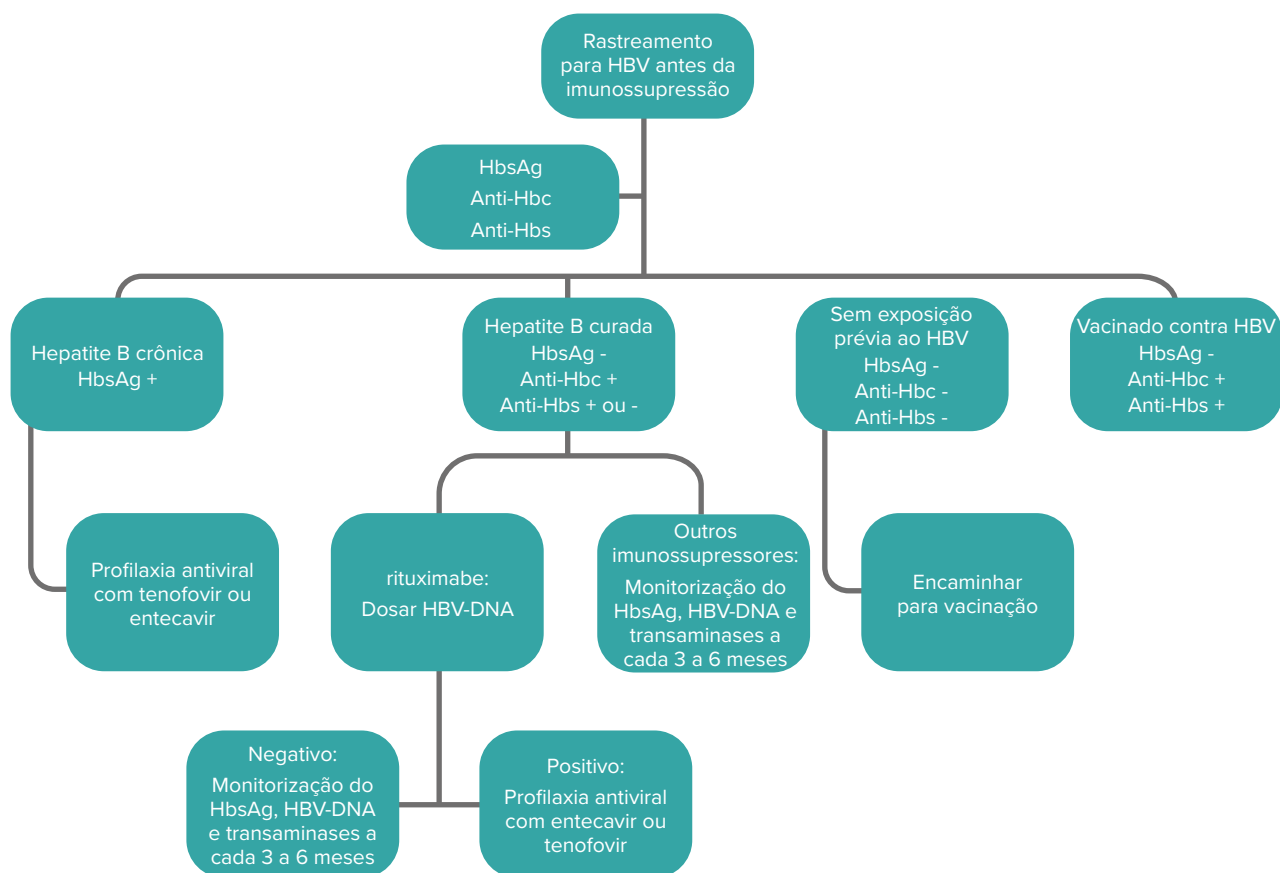
O emprego de anti-TNFs e do abatacepte em pacientes com infecção crônica por HBV (HBsAg+) acarreta um risco significativo de HBVr e é recomendado que todos os pacientes recebam profilaxia antiviral oral apropriada com os agentes antivirais de terceira geração (entecavir ou tenofovir). No entanto, em indivíduos com infecção por HBV resolvida, o risco de HBVr é bastante reduzido, e o monitoramento cuidadoso de aminotransferases e dos níveis do HBV-DNA deve ser suficiente no manejo desses casos. Estudos preliminares com drogas inibidoras da IL-17 e com os inibidores da Janus quinase sugerem que as estratégias supracitadas também devem ser utilizadas nessa população.^{13,14}

Em comparação com outros agentes biológicos, o rituximabe (RTX) foi associado a altas taxas de HBVr também em pacientes com infecção por HBV resolvida. Em sua revisão técnica, que apoiou as diretrizes da AGA, Perrillo e colegas calcularam uma estimativa de risco de base combinada de HBVr em 16,9% nesse grupo, que foi baseado em estudos de hematologia/oncologia. No entanto, em estudos prospectivos ou retrospectivos com pacientes com doenças reumáticas, a taxa de HBVr sob terapia RTX foi muito menor (6/266 pacientes ou 2%).^{8,15}

A profilaxia antiviral de terceira geração, com o tenofovir ou entecavir, é considerada segura e eficaz na prevenção da HBVr. Deverá ser realizada em pacientes com hepatite B crônica, e em indivíduos curados que necessitem de agente imunossupressor relacionado a alto risco de reativação viral, especialmente as drogas depletoras de linfócitos B.

O quadro a seguir sintetiza os cenários possíveis após o rastreamento do HBV e as indicações de profilaxia antiviral.¹⁶

A profilaxia antiviral de terceira geração, com o tenofovir ou entecavir, é considerada segura e eficaz na prevenção da HBVr



HCV no contexto das DRIMs

Em pacientes com DRIM estabelecida, a infecção associada ao HCV representa um desafio ante a necessidade de imunossupressão. Para pacientes com AR, faltam diretrizes claras sobre o manejo a longo prazo da hepatite viral crônica com doença parenquimatosa mínima, com orientação adequada apenas para pacientes com doença hepática avançada. Quando possível, deve-se evitar o uso de drogas hepatotóxicas, como metotrexato e leflunomida. Agentes menos potentes, como antimaláricos e sulfassalazina, são mais seguros, representando importantes alternativas. A experiência publicada em vários estados de doenças inflamatórias crônicas, como a AR, doença inflamatória intestinal e psoríase, está crescendo, sugerindo que os agentes anti-TNFs são seguros, conforme resumido em revisão sistemática de 2011. De 153 pacientes com infecção crônica pelo HCV que foram tratados com diferentes agentes anti-TNFs (etanercepte, n = 110; infliximabe, n = 34; adalimumabe, n = 9), apenas dois casos (1,3%) de piora hepática confirmada ou possível relacionada ao HCV.^{17,18}

O rituximabe é uma opção segura em pacientes com infecção crônica pelo HCV e crioglobulinemia e, portanto, pode ser usado em pacientes com AR coexistente. A segurança de drogas imunossupressoras mais potentes (como ciclofosfamida) e antimetabólitos (como micofenolato de mofetila ou azatioprina), que podem ser usados para tratar outras formas de doença do tecido conjuntivo, não foi sistematicamente investigada. Entretanto, a segurança desses medicamentos imunossupressores pode ser inferida de seu uso extensivo no cenário de transplante de fígado e no tratamento da crioglobulinemia de HCV na era pré-antiviral.¹⁹

Os reumatologistas devem solicitar rotineiramente a triagem para infecção por HCV (anticorpos HCV e/ou teste de acompanhamento para RNA-HCV) em todos os pacientes com doenças reumáticas que iniciam terapia imunossupressora de longo prazo com agentes biológicos, agentes não biológicos ou terapias imunossupressoras convencionais. Indivíduos com HCV-RNA positivo devem ser encaminhados a um hepatologista para acompanhamento conjunto, o que inclui a consideração de biópsia hepática inicial e discussão se o paciente necessita de terapia antiviral para o HCV.

No cenário do emprego de terapias baseadas em IFN- α , o reumatologista deve permanecer alerta quanto a exacerbações autoimunes recém-desenvolvidas. Para aqueles que iniciam a imunossupressão a longo prazo (especialmente com agentes biológicos), são necessárias avaliações seriadas para progressão da fibrose hepática. Acima de tudo, o tratamento ideal de pacientes com doenças reumáticas e comorbidades do HCV requer uma relação estreita e aberta entre o reumatologista e o hepatologista. Nenhum dos especialistas pode ser considerado o mais importante nesses casos, quando muitas vezes faltam dados baseados em evidências sobre o manejo. A tomada de decisão compartilhada e informada com o paciente é a maior prioridade.²⁰⁻²²

Conclusões

A ampla experiência com o uso de imunossuppressores em pacientes com DRIMs na última década revelou

risco aumentado de reativação do HBV, especialmente com o emprego de medicamentos depletadores de linfócitos B. Ao mesmo tempo, estudos têm demonstrado que o uso dessas drogas em pacientes com hepatite C crônica, bem compensada, é bastante seguro em curto prazo. As complicações potencialmente fatais da reativação do HBV enfatizam a necessidade do reumatologista solicitar triagem adequada de todos os pacientes antes do início do tratamento. Além disso, os resultados encorajadores da prevenção bem-sucedida da reativação do HBV, com o uso de antivirais orais, demonstram que a imunossupressão não deve ser suspensa nesses pacientes. Para indivíduos com hepatite C crônica e vasculite crioglobulinêmica associada, o uso de terapia antiviral (isolada ou em combinação com rituximabe) melhorou significativamente o prognóstico desse binômio. Mas estudos são necessários, assim como recomendações nacionais e internacionais multidisciplinares para padronizar a abordagem do binômio DRIMs versus hepatites virais.

Referências

1. Mok CC. Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2018;32(6):767-80.
2. Timóteo MVF, Araujo FJ, Martins KCP, da Silva HR, da Silva GAN, Pereira RAC, et al. Perfil epidemiológico das hepatites virais no Brasil. *Research, Society and Development*, 2020;9(6):e29963231-e29963231.
3. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic hepatitis B infection: A review. *JAMA*. 2018;319(17):1802-13.
4. Oliveira IMAX, Silva RSU. Rheumatological manifestations associated with viral hepatitis B or C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2019;52.
5. Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: a narrative review. *J Clin Transl Hepatol*. 2018 Mar 28;6(1):79-84.
6. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-S165.
7. Moghooei M, Mostafaei S, Ashraf-Ganjouei A, et al. HBV reactivation in rheumatic diseases patients under therapy: a meta-analysis. *Microb Pathog* 2018;114:436-43.
8. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-244e3.
9. Kim T-W, Kim M-N, Kwon J-W, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology* 2010;15:1092-7.
10. Tan J, Zhou J, Zhao P, et al. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2012;31:1169-75.
11. Tang K-T, Hung W-T, Chen Y-H, et al. Methotrexate is not associated with increased liver cirrhosis in a population-based cohort of rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep* 2016;6:22387.
12. Lin WT, Chen YM, Chen DY, et al. Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study. *Lupus* 2018;27:66-75.
13. Lan J-L, Chen Y-M, Hsieh T-Y, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1719-25.
14. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology* 2015;62:40-6.
15. Evens a. M, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: Metaanalysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170-80.
16. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.
17. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A & Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1700-11.
18. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Hepatol*. 2005;42:315-22.
19. Pietrogrande M et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev*. 2011;10:444-54.
20. Hoffman WP & Zeuzem S. A new standard of care for the treatment of chronic HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:257-64.
21. Vassilopoulos D, Calabrese L. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:348-57.
22. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Mar 16;12:1759720X20912646.



Caso clínico

Ocronose: dos egípcios, ortopedistas e reumatologistas

Izabela Guimarães Vieira Coelho

Reumatologista do Instituto Atenas e Hospital Erasto
Gaertner – Joinville/SC

André Barros Vilela de Farias

Ortopedista Especialista em Joelho; Médico do Esporte e
Sócio-Diretor do Instituto Atenas – Joinville/SC

Laura Pancotte Berndsen

Acadêmica do 8º Período de Medicina da Universidade da
Região de Joinville (Univille)

Lorenzo Emílio Knebel Villela

Acadêmico do 8º Período de Medicina da Universidade da
Região de Joinville (Univille)

Vinicius Moser

Acadêmico do 8º Período de Medicina da Universidade da
Região de Joinville (Univille)

“Foi confirmado que o pigmento ocrônico presente no osso e na cartilagem do quadril de uma múmia egípcia era derivado de ácido homogentísico, o que demonstrou que o distúrbio vem afligindo humanos desde tempos remotos.”

A alcaptonúria ou ocronose é uma doença autossômica recessiva rara, que ocorre resultante de um erro inato do metabolismo da tirosina – deficiência da enzima homogentisato 1,2 - dioxigenase (HGO). A ausência da HGO gera o acúmulo de metabólitos de ácido homogentísico nos tecidos conjuntivos dos indivíduos afetados por essa condição.

A deposição desses metabólitos provoca uma pigmentação ocre-símile na pele, esclera e cartilagens do corpo, e a falta da enzima HGO leva à excreção urinária abundante de ácido homogentísico, que escurece lentamente ao ser oxidado por prolongada exposição ao ar.

A epidemiologia descrita atualmente na literatura é que acomete cerca de uma pessoa a cada um milhão de nascidos vivos nos Estados Unidos. As frequências mais altas reportadas são da Eslováquia e da República Dominicana.

O quadro clínico predominante é composto pela tríade de urina escurecida após adição de álcali, pigmentação ocrônica e artrite. Pode estar presente desde o nascimento e diagnosticada por causa da descoloração das fraldas – único sinal na faixa pediátrica.

A dor articular crônica geralmente se desenvolve na terceira década de vida, sendo a coluna vertebral e as grandes articulações os locais mais frequentemente acometidos. Os tendões também são envolvidos simetricamente e são mais suscetíveis a ruptura.

O diagnóstico pode ser realizado através da determinação de ácido homogentísico excretado na urina de 24 horas, como também pela inspeção macroscópica da articulação acometida, visualizando-se a cartilagem escurecida.

O tratamento das manifestações musculoesqueléticas de alcaptonúria consiste em terapia padrão para osteoartrite, com uso criterioso de artroplastia quando houver justificativa para tal. Não existem até o momento tratamentos medicamentosos específicos, porém orienta-se dieta com restrição de precursores da tirosina e fenilalanina.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 43 anos de idade, procurou equipe ortopédica especialista em joelhos, com queixa de dor aguda em joelho esquerdo, ocorrida durante prática de atividade física esportiva de impacto. Após avaliação médica, foi optado inicialmente por manejo conservador, enquanto aguardava-se o retorno da paciente com exames de imagem.

Em consulta de retorno, observaram-se as seguintes alterações nos exames de imagem:

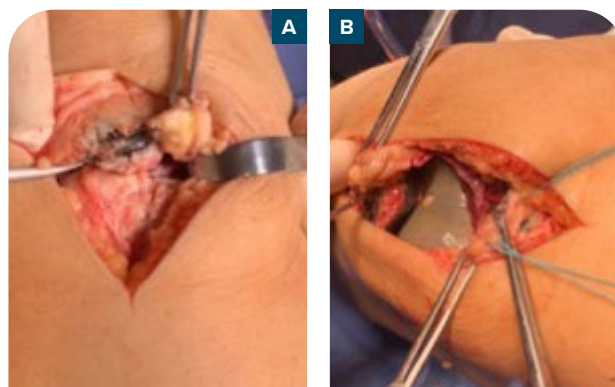
- Radiografia de joelho esquerdo com patela em posição baixa;
- Ressonância magnética de joelho esquerdo com laceração transfixante do tendão do quadríceps e presença de derrame articular suprapatelar em extensão para a placa aponeurótica pré-tibial através da lesão transfixante do tendão quadricipital.



Arquivo pessoal dos autores.
Figura 1. RX (A) e RM (B) do joelho esquerdo.

A paciente foi então encaminhada para fisioterapia e agendamento de cirurgia eletiva em sequência.

No dia da cirurgia, que ocorreu em junho/2021, percebeu-se coloração preta no local de inserção distal do tendão do quadríceps, tendão enrijecido e cartilagem da tróclea e da patela com coloração escura (acinzentada). Foram coletados amostra de tecido ósseo no local de inserção do tendão quadricipital na patela e também fragmentos do tendão quadricipital, e eles foram encaminhados para exame anatomopatológico. Realizada tenorrafia do quadríceps.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Cartilagem enegrecida (A) e (B).

No pós-operatório, a paciente seguiu acompanhamento regular com ortopedista especialista em joelhos, manteve reabilitação fisioterápica e dieta adequada com restrição proteica, porém sem acompanhamento nutricional.

Em fevereiro de 2022, a paciente procurou a reumatologia pela primeira vez, referindo ter sido diagnosticada com alcaptonúria/ocronose desde o nascimento, devido coloração arroxeada da urina na fralda nos primeiros dias de vida e que nunca havia se consultado com reumatologista previamente.

A queixa principal da paciente era dor intensa em ombros, de início há três meses, pior à esquerda, e que vinha apresentando intensificação das lesões cutâneas descamativas em pés, associadas a prurido intenso em quirodátilo esquerdo. Referia praticar atividade física regular, três vezes na semana, porém de alta intensidade (percorria 30 quilômetros de bicicleta/semana) e tinha interrompido recentemente com as sessões de fisioterapia.

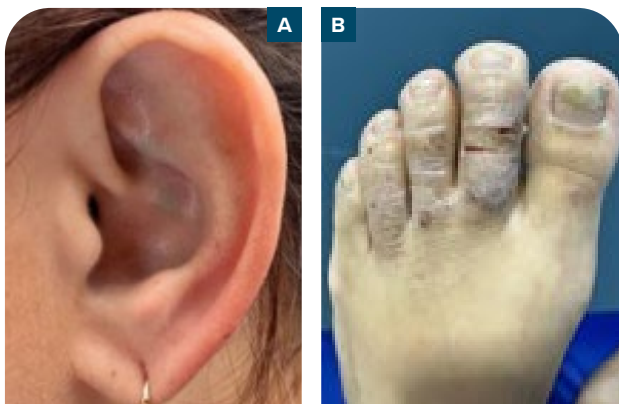
Negou uso de medicações contínuas e apresentava ausência de resposta atual com analgésicos convencionais.

Histórico de alergias medicamentosas negativo.

Em história patológica progressiva negava histórico familiar de doenças reumatológicas; teve apenas um parto normal, sem complicações, negando abortamentos; negou tabagismo e etilismo.

Ao exame físico apresenta as seguintes alterações relevantes:

- Testes para ombro: *Hawckings* positivo, pior à direita; *Jobe* positivo bilateral, pior a esquerda; *Neer* positivo bilateral;
- Amplitude de movimento de joelhos bilateral preservada indolor;
- Coloração azulada em região interna das orelhas bilateral;
- Lesão cutânea descamativa em quirodáctilos à esquerda.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 3. Pigmentação azulada em orelha esquerda (A) e lesões descamativas em pé esquerdo (B).

Em consulta de retorno em março de 2022, compareceu com os exames solicitados:

- PCR 4,4 mg/mL;
- VHS 40 mm/h;
- Dosagem de ácido homogentísico na urina de 24 horas: negativo;
- FAN não reagente;
- Ultrassom de ombro esquerdo: tendinopatia supraespinhal;
- Ultrassom de ombro direito: sem alterações.

Sendo assim, a paciente foi orientada a manter dieta restrita nos aminoácidos precursores (fenilalanina e tirosina), com encaminhamento para nutricionista; fisioterapia para tendinopatia do supraespinhal esquerdo; redução/moderação de atividade física de impacto para os ombros, e solicitada biópsia da lesão cutânea em quirodáctilos, além de dosagem das vitaminas (C – D – B12) e acompanhamento das provas inflamatórias.

Referências

1. Lee W, Tan T and Chan Y. Total knee arthroplasty in ochronosis arthropathy: a case report and systematic review. *Case Reports in Orthopedics*, 2019;1-8.
2. Damarla N, Linga P, Goyal M, Tadisina S, Reddy G and Bommiseti H. Alkaptonuria: A case report. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2017;65(6):518.
3. Phornphutkul C, Introne W, Perry M, Bernardini I, Murphey M, Fitzpatrick D, Anderson P, Huizing M, Anikster Y, Gerber L and Gahl W. Natural history of alkaptonuria. *New England Journal of Medicine*, 2002;347(26):2111-21.
4. Zatkova A, Ranganath L and Kadasi L. Alkaptonuria: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2020;13:37–47. doi: 10.2147/TACG.S186773.
5. Hochberg MC, et al. *Rheumatology*. 6 ed. [S.L.]: Elsevier, 2015.



Drogas em reumatologia

Biossimilares,

desafios no mundo médico e
na prática reumatológica global

Valderílio Feijó Azevedo

MD, PhD - Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR); Coordenador do Fórum Latino-Americano de Biossimilares (FLAB); Coordenador da Comissão de Biotecnologia da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)

Michel Alexandre Yazbek

MD, PhD - Assistente Doutor da Disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Membro da Comissão de Biotecnologia da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)

Uma breve introdução

Depois de quase duas décadas de avanços com medicamentos biossimilares, restam-nos poucas dúvidas sobre a qualidade de produção e a equivalência de tais medicamentos com os produtos de referência, porém, vale a pena aprofundarmos um pouco mais a questão.

As introduções dos anticorpos monoclonais e proteínas de fusão foram divisores de água no tratamento de várias enfermidades reumáticas. Quem viveu os dois períodos (com e sem os biológicos) sabe muito bem disso!

Antes de entender um pouco sobre biossimilares, é preciso definir o que são medicamentos biológicos – parece redundante escrever sobre isso atualmente, mas sempre vale a pena lembrar. Os agentes biológicos representam uma classe de produtos farmacêuticos complexos, cujas estruturas, características físicas e bioquímicas, e o processo de fabricação têm influências diretas em sua atividade orgânica. Estamos falando de pura biotecnologia!

Desde a introdução da insulina no tratamento do diabetes, a produção e os processos analíticos por trás desta classe de produtos têm sofrido uma ampla melhoria, o que permitiu o desenvolvimento de moléculas mais complexas e específicas, como os anticorpos monoclonais e as proteínas de fusão. Embora o uso de agentes biológicos tenha representado um grande avanço no tratamento de várias doenças, seu alto custo teve um enorme impacto nos orçamentos de saúde em todo o mundo, e em muitos países eles são um dos principais custos relacionados aos gastos com saúde.

No Brasil, segundo dados do IPEA em 2015, 60% dos gastos com medicamentos no Sistema Público de Saúde (SUS) eram referentes aos medicamentos biológicos, que por sua vez respondiam por somente 15% de todos os produtos dispensados pelo SUS.

Entretanto, a expiração das patentes dos medicamentos biológicos de referência proporcionou uma solução possível para esses desafios econômicos: a produção de produtos biológicos similares ou simplesmente biossimilares.

Mas o que é um medicamento biossimilar de fato? Sempre lemos que, em contraste às pequenas moléculas, de síntese puramente química, a produção de biológicos normalmente envolve organismos vivos e que, devido a sua complexidade, em tese e pela própria definição de biossimilares, são produtos muito semelhantes, mas não idênticos.

A variabilidade e a complexidade de medicamentos biológicos fazem com que mesmo diferentes lotes do mesmo produto de referência possam apresentar diferenças mínimas ao longo do tempo. Essas variações mínimas podem ter um impacto direto na farmacocinética e na farmacodinâmica dos produtos, bem como na eficácia e segurança. Assim, as diversas agências reguladoras definiram caminhos específicos de comparabilidade para definir se o produto de referência biológico e seu biossimilar oferecem similaridade suficiente em termos de estrutura, pureza, características farmacológicas e clínicas. Esse processo é conhecido como exercício de biossimilaridade. Quando todas as características desse exercício são combinadas, o produto aprovado pode ser definido como um biossimilar. Produtos que não passaram por esse exercício completo, também reconhecido como exercício da totalidade de evidências, são chamados por todo o mundo de diferentes nomes: intentos de cópias, biomímicos ou cópias não regulamentadas.

Enfim, os medicamentos biossimilares têm uma série de características únicas, que são foco de vários debates e discussões. Por exemplo, a possibilidade da extrapolação de indicações com um único ensaio clínico em seres humanos, em uma das enfermidades para as quais o produto de referência tem aprovação,

já apresenta um nível razoável de evidências e que tende a apoiar essa vantagem regulatória.

Por outro lado, ainda acompanhamos o desenvolvimento e conhecimentos e evidências para temas como intercambialidade, nomenclatura e até mesmo a farmacovigilância. É fato que ainda assistimos debates controversos, embora cada vez mais evidências de vida real estejam esclarecendo esses temas.

Quando a discussão pública sobre possíveis caminhos de cópias de biológicos para o mercado começou no início dos anos 2000, rapidamente ficou claro que o caminho feito pelos genéricos para a sua aprovação regulatória não seria adequado a essas cópias. A via genérica permite a aprovação de aplicações abreviadas para medicamentos quimicamente sintetizados e de pequenas moléculas, com base na demonstração de equivalência farmacêutica e bioequivalência aos seus produtos de referência. Dois produtos são considerados farmacêuticos equivalentes se seus ingredientes ativos forem idênticos e suas rotas de administração, formas de dosagem e pontos fortes são os mesmos. Eles são bioequivalentes se estiverem comparativamente biodisponíveis.

Os produtos biológicos diferem em aspectos importantes de drogas quimicamente sintetizadas e de pequenas moléculas. Uma das diferenças mais importantes entre drogas não biológicas e medicamentos biológicos, no entanto, é o potencial imunogênico destes últimos. Enquanto algumas drogas não biológicas podem desencadear a formação de anticorpos, quase todos os biológicos o fazem. Esses anticorpos



antidrogas podem ter uma variedade de impactos, que vão desde nenhum efeito clínico até interferência com eficácia a efeitos adversos graves ou mesmo fatais. Outro dado interessante na avaliação de biossimilares é que mesmo testes analíticos e em animais não são capazes de prever totalmente a resposta imunogênica em humanos. O potencial de imunogenicidade está no centro da expectativa de que todos os patrocinadores de medicamentos biológicos e biossimilares realizem testes pré-clínicos *in vitro*, estudos em animais e ensaios clínicos em humanos.

Biossimilaridade e avanços regulatórios

No início dos anos 2000, os reguladores europeus desenvolveram o conceito de medicamentos biológicos similares, ou biossimilares. As vias para a autorização de comercialização de biossimilares estão descritas na legislação da União Europeia, mas os requisitos estão estabelecidos em várias diretrizes abrangentes e específicas de produtos emitidas pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano, que é um comitê científico da European Medicines Agency (EMA).

A fim de solicitar autorização de comercialização para um biossimilar, o fabricante deve apresentar um dossiê de qualidade total com uma comparação das características biológicas, físico-químicas e *in vitro* de múltiplos lotes do biossimilar e do produto de referência. São necessários dados pré-clínicos e clínicos comparativos, seguindo um modelo *stepwise*, embora os requisitos pré-clínicos possam ser modestos.

Os requisitos europeus têm sido profundamente influentes em todo o mundo, inclusive nos Estados Unidos e no Brasil. Esses requisitos também formaram a base para as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2009.

A primeira onda de biossimilares

A EMA é a agência que melhor avaliou produtos biossimilares, considerando que os europeus têm ampla experiência com extrapolação na prática clínica. O site da EMA (www.ema.europa.eu/ema) inclui um Relatório Europeu de Avaliação Pública (EPAR) para cada biossimilar aprovado; o EPAR explica o conteúdo da aplicação, bem como a avaliação da agência sobre esses conteúdos e suas conclusões no que diz respeito à extrapolação.

Durante a primeira onda de biossimilares (desenvolvimento da filgrastina, somatropina, insulina e

O potencial de imunogenicidade esta no centro da expectativa de que todos os patrocinadores de medicamentos biológicos e biossimilares realizem testes pre-clínicos *in vitro*, estudos em animais e ensaios clínicos em humanos

eritropoetina), a extrapolação da eficácia foi relativamente simples. Nesses casos, a segurança e a eficácia nas indicações testadas foram consideradas suficientes para a extrapolação para outras indicações.

A segunda onda de biossimilares

A situação foi muito diferente para a maioria dos anticorpos monoclonais, incluindo os nossos conhecidos inibidores do fator da necrose tumoral (anti-TNFs). É importante lembrar que anticorpos monoclonais recombinantes e terapêuticos não são reguladores fisiológicos de respostas biológicas normais. Quase todos os anticorpos monoclonais terapêuticos são usados como agentes modificadores de doenças e podem exercer suas atividades modificadoras em diferentes locais de ação, dependendo da condição. Por exemplo, os mecanismos que fundamentam a eficácia dos anticorpos anti-TNF em doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerativa) podem não ser os mesmos que os mecanismos implicados na eficácia deles na psoríase, em parte devido a diferenças nos tipos de células e/ou perfis de citocinas envolvidos na patogênese das doenças. Além disso, as doenças tratadas com anticorpos monoclonais são complexas, e subpopulações variadas de pacientes podem reagir de forma diferente ao tratamento.

Além disso, as comorbidades nas diferentes populações de pacientes complicam ainda mais o quadro clínico. A escolha de desfechos para o exercício de

bioequivalência e a definição de margens de equivalências e intervalos de confiança aceitáveis podem, por vezes, ser complicadas. Se os anticorpos monoclonais tiverem apenas eficácia modesta — como visto em alguns produtos oncológicos — o nível de confiança é mais reduzido para a indicação testada. Finalmente, o conhecimento atual dos mecanismos de ação é extremamente limitado, incluindo os dos anticorpos monoclonais anti-TNF. É fundamental para a extrapolação que o bioequivalente mostre mecanismo de ação semelhante ao produto de referência na população mais sensível.

O caso do Remsima/Inflectra é bem conhecido. A EMA e a Health Canada aprovaram Remsima e Inflectra, versões bioequivalentes do Remicade (infliximabe). O titular da autorização de comercialização para Remicade apoiou oito indicações na Europa: artrite reumatoide, doença de Crohn do adulto, doença de Crohn pediátrica, colite ulcerativa, colite ulcerativa pediátrica, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase. Embora os bioequivalentes Inflectra e Remsima tenham sido propostos por diferentes detentores de autorização de marketing, eles compartilham a mesma substância ativa e um dossiê (fabricado pela mesma empresa sul-coreana). Esse dossiê continha dados de dois estudos clínicos. O primeiro foi um estudo farmacocinético (fase 1) em pacientes com espondilite anquilosante e o segundo foi um estudo de segurança e eficácia (fase 3) em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave ativa. A EMA autorizou o produto para todas as oito indicações de Remicade. Em contrapartida, a Health Canada aprovou inflectra/remsimabe para apenas quatro das oito indicações de remicade, permitindo a extrapolação apenas para artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase e artrite psoriásica.

O ponto focal da discussão sobre a extrapolação foi a possível diferença no mecanismo de ação da droga nas indicações da doença inflamatória intestinal (DII), que potencialmente envolvem funções de efeitos mediados por Fc, em comparação com as indicações reumatológicas e dermatológicas. Uma observação analítica com diferenças na fucosilação dos dois produtos foi traduzida em uma diferença significativa em um ensaio funcional *in vitro* sensível para uma função relacionada ao efeito Fc (ou seja, citotoxicidade celular dependente de anticorpos [ADCC]). Essa diferença não foi detectada em um modelo de teste *in vitro* subsequente, muito menos sensível, que foi, no entanto, considerado “mais próximo” da situação humana e, portanto, considerado mais relevante. Em contrapartida, após a revisão da

Os testes clínicos tem aumentado a chance de detectar uma diferença de eficácia e segurança (incluindo a imunogenicidade) entre o produto inovador e o bioequivalente

lógica do patrocinador e da literatura sobre o mecanismo de ação, a Health Canada concluiu que o ADCC não poderia ser descartado como mecanismo de ação nos IBDs. Sua posição no ADCC foi ainda mais racionalizada pela observação de que certolizumabe pegol, outro anti-TNF que não tem a capacidade de induzir ADCC, apresenta apenas eficácia marginal em pacientes com a doença de Crohn em comparação com outros anti-TNFs, incluindo infliximabe. Finalmente, a Health Canada reavaliou a consistência dos dados e alguns meses depois aprovou os produtos para as mesmas indicações do produto de referência.

Esse episódio ilustra muito bem a dificuldade de adaptação de princípios científicos previamente formulados para biológicos menos complexos. Os anticorpos monoclonais apresentam características mais complicadas, por serem modificadores de doenças em enfermidades com fisiopatologias também complexas e incompletamente compreendidas, com mecanismos de ação muitas vezes desconhecidos ou mal definidos. No entanto, sabemos que tem sido possível definir critérios sólidos que devem melhorar a base científica da extrapolação da indicação. Atualmente, a extrapolação de indicações é melhor aceita devido a uma sistemática já desenvolvida para avaliá-la quando moléculas bioequivalentes podem ter mais de uma indicação, exatamente como seus produtos de referência.

A lógica científica implicada nos bioequivalentes exige a necessidade de ensaios clínicos de eficácia e segurança. Os testes clínicos têm aumentado a chance de detectar uma diferença de eficácia e segurança (incluindo a imunogenicidade) entre o produto inovador e o bioequivalente. Além disso, a população mais sensível entre as indicações pode diferir em termos de segurança ou eficácia. Existem elementos críticos que determinam coletivamente a sensibilidade

do modelo de teste clínico: o tipo populacional (em relação ao tamanho do efeito), desfecho(s), dosagem(s) e tempo de duração do ensaio(s).

Idealmente, os ensaios clínicos incluem marcadores farmacodinâmicos ou biomarcadores, pois são mais adequados para detectar possíveis diferenças entre dois produtos. Infelizmente, ainda há uma escassez de biomarcadores validados no caso de biológicos complexos e a utilidade clínica de muitos marcadores de atividade ainda é limitada em doenças autoimunes.

A compreensão da imunogenicidade de qualquer biológico é importante, e os biossimilares não são exceção. Os dados de formação de anticorpos de longo prazo devem estar disponíveis para a indicação de referência, pois a maioria dos pacientes não começam a produzir anticorpos antidrogas (ADAs) para um biológico até 6 a 12 meses após o início do tratamento. Assim, para obter uma visão completa do perfil de imunogenicidade de um biossimilar proposto, os dados comparativos de ADA gerados após pelo menos um ano de tratamento na indicação testada são essenciais. Essa visão mais completa sobre o perfil de imunogenicidade do biossimilar na indicação testada é necessária antes que quaisquer conclusões possam ser tiradas sobre a imunogenicidade em outras indicações. Além disso, os ensaios utilizados para avaliar a imunogenicidade na indicação testada devem ser totalmente validados, de acordo com as diretrizes regulatórias relevantes e o consenso científico. A medição das ADAs são complexas, em parte devido as questões metodológicas (por exemplo, o grau de vinculação inespecífica), e pode ser complicada pela presença de droga no soro dos pacientes. Além disso, o desenvolvimento da imunogenicidade é lento, e a exposição a longo prazo à terapia pode levar à tolerância ou, inversamente, a níveis mais elevados de anticorpos. Deve ser possível discernir diferenças sutis nos ensaios entre produtos similares para que os resultados sejam úteis para a extrapolação.

Biossimilares no Brasil e as PDPs

Desde 2010, o Brasil tem uma regulação específica para biossimilares (RDC 55/2010), que prevê duas vias para a aprovação de biossimilaridade, uma denominada como “comparabilidade” e outra como “desenvolvimento individual”. Isso deixou mais confiável o ambiente regulatório no Brasil para a aprovação de biossimilares.

Na verdade, o Brasil foi o primeiro país latino-americano a possuir uma regulação específica de biossimilares e que segue, no geral, as diretrizes da OMS. Por outro lado, a Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) é um programa de parceria entre laboratórios públicos nacionais e laboratórios detentores de tecnologia, sejam nacionais ou estrangeiros, com a finalidade de obtenção de conhecimento, capacitação profissional e transferência de tecnologia para produção local de medicamentos estratégicos para o SUS a um custo reduzido, entre eles, biológicos de referência e biossimilares.

Em 2013, o programa foi ampliado com a aprovação de diversas PDPs de produtos biológicos de alto custo, com a possibilidade de preço inferior ao praticado no mercado privado. O regulamento do programa de PDP foi aprimorado em 12 de novembro de 2014, através da publicação de uma nova portaria, a portaria 2.531 de 2014, que redefiniu os critérios e as regras para o estabelecimento e monitoramento de PDP.

As propostas de projeto de PDP são elaboradas em conjunto entre a empresa detentora da tecnologia e o laboratório público, e são apresentadas pelo laboratório público ao Ministério da Saúde em períodos específicos do ano, ao setor de insumos do Ministério da Saúde (Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos). Os projetos incluem informações sobre os participantes, o produto, seu histórico de desenvolvimento, processo produtivo e tecnologia empregada, assim como os investimentos necessários.

O processo decisório é realizado através de um rito descrito na portaria 2.531, que inclui uma análise



técnica, feita por um Comitê Técnico de Avaliação, com relatório encaminhado para aprovação pelo Conselho Deliberativo, e cujos resultados são anunciados em reuniões do Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS).

De acordo com a portaria 2.531, o prazo da PDP não pode exceder dez anos. A portaria 2.531 determina a obrigatoriedade da transferência do banco de células mestre do produto à instituição pública participante na PDP, para armazenamento e futura utilização na manufatura do produto. Para que a instituição pública no Brasil tenha acesso a toda tecnologia e o apoio necessário para a fabricação do biológico, o Ministério da Saúde irá adquirir o biológico pronto exclusivamente do fabricante como parte do desenvolvimento do projeto da PDP, incluindo o registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A primeira aquisição é iniciada após a execução do contrato de transferência de tecnologia entre o detentor da tecnologia e o laboratório público, e aquisições subsequentes poderão ocorrer somente após comprovação do início da transferência de tecnologia para o laboratório público.

Dessa forma, em tese, as PDP oferecem um acordo de vantagens mútuas, tanto para o governo quanto para o laboratório privado. Ao primeiro, estabelece-se um fluxo de desenvolvimento biotecnológico que possibilita redução de custos e

autossuficiência na produção, enquanto ao segundo garante-se a exclusividade da venda do produto durante a transferência da tecnologia no prazo estabelecido.

Trocas entre biossimilares: desafios da prática clínica

Evidências robustas já suportam a eficácia e a segurança para trocas únicas de um biossimilar com seu produto de referência ou vice-versa. No entanto, as evidências para a troca entre biossimilares ainda são limitadas, a despeito de dezenas de estudos de vida real publicados. Os abrangentes exercícios de biossimilaridade que atualmente são propostos para cada biossimilar antes da aprovação regulatória sugerem que o estabelecimento da equivalência clínica entre eles e seus produtos de referência é alcançável. Entretanto, os resultados publicados de estudos de trocas cruzadas, mesmo entre biossimilares, não parecem levantar achados ou preocupações inesperadas até o momento.

É fato que evidências adicionais ainda são necessárias para gerar mais confiança por parte dos médicos, especialmente no que tange a questões ligadas à imunogenicidade. A escassez de dados de imunogenicidade do mundo real e as taxas de descontinuação acima do esperado observadas em certos estudos observacionais com biossimilares são alguns dos desafios enfrentados pelos médicos à medida que assimilam e avaliam os dados disponíveis para apoiar o uso adequado destes em suas práticas clínicas.

Estudos observacionais do mundo real, registros, bancos de dados nacionais, e os achados de vigilância farmacológica serão de suma importância no preenchimento do vazio de evidências e no esclarecimento do perfil de risco-benefício associado à troca cruzada de biossimilares para pacientes com doenças inflamatórias crônicas.

Enfim, é essencial nossa atualização constante sobre esse importante tema, com as opiniões sempre baseadas em dados científicos relevantes, publicados em importantes revistas de impacto da nossa área. Todo profissional que trabalha, receita ou lida com produtos biológicos necessita ser esclarecido sobre a importância atual dos agentes biossimilares na nossa prática clínica e para a sustentabilidade do nosso sistema de saúde no cenário atual do nosso país.

Todo profissional que trabalha, receita ou lida com produtos biológicos necessita ser esclarecido sobre a importância atual dos agentes biossimilares na nossa prática clínica e para a sustentabilidade do nosso sistema de saúde no cenário atual do nosso país

Referências

1. Olech E. Biosimilars: rationale and current regulatory landscape. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):S1–S10.
2. Kresse GB. Biosimilars: science, status, and strategic perspective. *Eur J Pharm Biopharm* 2009;72(3):479–86.
3. Azevedo V, Hassett B, Fonseca JE, et al. Differentiating biosimilarity and comparability in biotherapeutics. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2877–86.
4. European Medicines Agency, European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. 2017. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals-en.pdf>>. Acesso em: ago. 2021.
5. World Health Organization. Norms and standards. Biotherapeutics and biosimilars. WHO Drug Information. 2015;29(2):138–41.
6. Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry. 2015. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/82647/download>>. Acesso em: mar. 2021.
7. Kos IA, Azevedo VF, Neto DE, Kowalski SC. The biosimilars journey: current status and ongoing challenges. *Drugs Context*. 2018 Oct 1;7:212543.
8. Azevedo VF, Dörner T, Strohal R, Isaacs J, Castañeda-Hernández G, Gonçalves J, et al. Biosimilars: considerations for clinical practice. *Considerations Med*. 2017;1:13–8.
9. Dranitsaris G, Dorward K, Hatzimichael E, Amir E. Clinical trial design in biosimilar drug development. *Invest New Drugs*. 2013;31:479–87.
10. Azevedo VF. Biosimilars require scientifically reliable comparative clinical data. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:129–31.
11. Azevedo VF, Mysler E, Álvarez AA, Hughes J, Flores-Murrieta FJ, Ruiz de Castilla EM. Recommendations for the regulation of biosimilars and their implementation in Latin America. *Generics Biosimilars Initiat J*. 2014;3(3):143–8.
12. Azevedo VF, Kos IA, Ariello L. The experience with biosimilars of infliximab in rheumatic diseases. *Curr Pharm Des*. 2018;23(44):6752–8.
13. Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars *Biologicals*. 2014;42(4):177–83.
14. Azevedo VF. Are we prepared to prescribe biosimilars? *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(3):221–4.
15. Mysler E, Azevedo VF, Danese S, Alvarez D, Ikuni N, Ingram B, Mueller M, Peyrin-Biroulet L. Biosimilar-to-biosimilar switching: what is the rationale and current experience? *Drugs*. 2021 Nov;81(16):1859–79.
16. Pineda C, Caballero-Urbe CV, de Oliveira MG, et al. Recommendations on how to ensure the safety and effectiveness of biosimilars in Latin America: a point of view. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):635–40.
17. Azevedo VF, Babini A, Caballero-Urbe CV, Castañeda-Hernández G, Borlenghi C, Jones HE. Practical guidance on biosimilars, with a focus on Latin America: what do rheumatologists need to know? *J Clin Rheumatol*. 2019;25(2):91–100.
18. The Alliance for Safe Biologic Medicines (ASBM). Non-medical switching. 2020; Disponível em: <<https://safebiologics.org/non-medical-switching/>>.
19. Moots R, Azevedo VF, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. *Current Rheumatology Reports*. 2017 June 16;19(6):37.
20. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar and interchangeable biologics: more treatment choices. 2020; Disponível em: <<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/biosimilar-and-interchangeable-biologics-more-treatment-choices>>.
21. Azevedo VF, de Souza Meirelles E, Kochen J, de AL, et al. Recommendations on the use of biosimilars by the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Society of Dermatology, Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease – focus on clinical evaluation of monoclon. *Autoimmun Rev*. 2015;14(9):769–73.
22. Azevedo VF, Mysler E, Álvarez AA, Hughes J, Flores-Murrieta FJ, Ruiz de Castilla EM. Recommendations for the regulation of biosimilars and their implementation in Latin America. *GaBI*. 2014;3(3):143–8.



Jornada
Mineira de
Reumatologia

A REUMATOLOGIA
E O FUTURO

24 e 25/ JUN

E V E N T O H Í B R I D O

Associação Médica de Minas Gerais
Belo Horizonte / MG

FAÇA SUA
INSCRIÇÃO
PELO SITE

www.reumatominas.com.br/jornada2022



Inscrições **Presenciais**
Gratuitas para Associados



Sociedade Mineira de
Reumatologia



Anos



Sociedade Mineira de
Reumatologia

reumatominas.com.br