



RADAR

Nº 27 - ANO 6
março 2023

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA



Sociedade Brasileira de
Reumatologia

EDITORIAL

Novidades, ciência e união

A nossa segunda edição do RADAR da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) de 2023 chega trazendo não só resumos de artigos científicos atuais e de impacto em nossa prática diária, mas também uma mudança em nosso time de autores. Tivemos que nos despedir do querido Dr. Eduardo Paiva, que deixou essa atividade para compor o corpo editorial de nossa *Advances in Rheumatology*, revista que a cada dia cresce e consolida sua posição entre os periódicos de maior impacto na Reumatologia mundial. Celebramos nessa edição a chegada do Dr. Felipe Grizzo, competente e antenado reumatologista do Paraná, que chega com a missão de contribuir com novidades de todas as áreas, mas particularmente ligadas ao osteometabolismo.

Esperamos que todos apreciem os vários temas escolhidos, como o uso de belimumabe em gestantes, novidades para o arsenal terapêutico do lúpus, dados de segurança do upadacitinibe, risco de fibrose hepática pelo uso de metotrexato e até tratamento conservador da síndrome do túnel do carpo, além de muitas outras novidades e reflexões. Um dos resumos também aborda nuances sobre a escolha do tratamento anabólico em mulheres na pós-menopausa e com alto risco de fratura, assunto que empolga todos os reumatologistas, particularmente diante do melhor cenário de acesso a medicamentos para o tratamento da osteoporose no Sistema Único de Saúde, uma conquista para a qual a contribuição da Comissão de Osteoporose e Doenças Osteometabólicas da SBR foi imprescindível.

Desejamos a todos uma boa leitura e que tenham excelente trimestre, de muita saúde e ciência!

Felipe Grizzo
Danieli Andrade
Rafaela Gonçalves
Thauana Oliveira



Sociedade Brasileira de
Reumatologia

Diretoria Executiva da SBR

Gestão 2022-2024

Presidente

Marco Antônio Araújo da Rocha Loures

Secretário

Fernando Augusto Chiuchetta

1º Secretário

Samuel Katsuyuki Shinjo

2º Secretário

Valderílio Feijó Azevedo

Diretor Científico

Ivânio Alves Pereira

Tesoureiro

Lauredo Ventura Bandeira

1ª Tesoureira

Cristiane Kayser

Ouvidora

Hellen Mary da Silveira de Carvalho

Presidente Eleito

José Eduardo Martinez

Conselho Fiscal SBR – 2022-2024

Georges Basile Christopoulos

José Roberto Provenza

Ricardo Machado Xavier

RADAR SBR

Coordenação editorial

Eduardo dos Santos Paiva

Danieli Castro Oliveira de Andrade

Rafaela Gonçalves

Thauana Luiza de Oliveira

Sociedade Brasileira de Reumatologia

Av. Brig. Luís Antônio, 2.466, conjuntos 92/93/94

01402-000 - São Paulo - SP

Tel.: (11) 3289-7165 / 3266-3986

www.reumatologia.org.br

@ contato@reumatologia.org.br

@ boletimsbr@hotmail.com



www.reumatologia.org.br

Representante na PANLAR

Adil Muhib Samara

Antonio Carlos Ximenes

Maria Amazile Toscano

Valderílio Feijó Azevedo



Representante na AMB

Eduardo de Souza Meirelles

Abel Pereira De Souza

Cesar Emile Baaklini



Uso do Belimumabe na gravidez: resultados do registro BPR (*Belimumab Pregnancy Registry*)

A proposta desse estudo multicêntrico internacional foi avaliar o perfil de segurança do Belimumabe (anticorpo humano monoclonal anti-estimulador de linfócitos B(BLyS) em pacientes grávidas com lúpus. A Aliança Européia de Reumatologia e a Sociedade Britânica de Reumatologia recomendam cuidado com o uso da droga na gravidez e o Colégio Americano de Reumatologia recomenda descontinuidade no caso de gravidez.

Pacientes com lúpus expostas ao belimumabe 4 meses antes e ou durante a gravidez, fizeram parte do registro (NCT01532310). O desfecho primário foram malformações congênitas, e o secundário, incluiu abortos, parto prematuro, término eletivo, prematuridade, morte neonatal, fetos pequenos para a idade gestacional e quaisquer eventos adversos para o feto ao nascimento pós quatro e doze meses de vida. O tempo de exposição ao belimumabe, uso concomitante de outras drogas, e outros fatores de confusão foram considerados. Dados adicionais de 10 pacientes que usaram belimumabe, fora da inclusão do estudo, foram avaliados separadamente de forma retrospectiva para minimizar vieses. Uma agência regulatória americana, *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program*, e outra europeia, *European Surveillance of Congenital Anomalies*, participaram da avaliação dos desfechos gestacionais.

Das 500 gravidezes consideradas no cálculo amostral, apenas 55 participaram: 53 com feto vivo (96.4%) e 2 (3.6%) com perdas gestacionais. 10/53 gravidezes resultaram em feto com malformação congênita. A média de idade das pacientes foi de 31.8 anos (± 4.73), 71% brancas, 36% das pacientes tinham doença inativa à leve atividade e 13% doença moderada à ativa. A comorbidade



mais importante das pacientes era atividade grave (11/55, 20%) e hipertensão (10/55, 18%). 82% das pacientes usaram antimaláricos, 51% corticosteróide e 29% imunossupressor.

A maioria das pacientes (95%) foram expostas ao belimumabe antes de engravidarem, 16% usaram apenas no primeiro trimestre, 49% até o segundo e 2% até o terceiro trimestre. 23/55 pacientes tiveram outras gravidezes anteriores, sendo que 7/23 (30%) apresentaram abortos anteriores e 1/23 (4%) apresentaram um feto com malformação prévia. 71% das gravidezes foram a termo e 29% pré-termo. Das duas que apresentaram perda gestacional, uma havia usado concomitantemente bloqueador de canal de cálcio. Nenhuma delas tinha história de perda gestacional prévia, nem comorbidades gestacionais concomitantes (anticorpos antifosfolípidos, eclampsia, pré-eclampsia, diabetes). Não havia informação em relação à atividade do lúpus.

Das 10 gravidezes com malformação, 3 fetos tiveram duas malformações, somando 13 ao



todo. Foram listados: testículo retido, bloqueio cardíaco congênito, pelviectasia, anquiloglossia, defeito de septo atrial e ventricular, plagiocefalia e pé torto congênito bilateral. 90% das pacientes usaram belimumabe antes da concepção e 90% das pacientes tinham idade materna avançada (35-39 anos). 40% das pacientes eram positivas para anti-Ro e anti-La, e 20% apresentava anti-coagulante lúpico positivo (LA). 60% das pacientes tinham pelo menos um fator de complicação gestacional como: atividade de lúpus, hipertensão prévia, hipotireoidismo, trombocitopenia, evento trombótico e descolamento de placenta.

Das 10 pacientes seguidas retrospectivamente: 40% evoluíram com fetos vivos, 40% com perda fetal e 20% com término eletivo. Nenhuma malformação fetal foi reportada para esse grupo de pacientes. Três quartos das pacientes com perda gestacional, usaram belimumabe antes da concepção, e 1/4 no primeiro trimestre. Duas pacientes eram sabidamente anticardiolipina e anticoagulante lúpico positivos, e outra, anticoagulante lúpico positivo. Duas delas tinham história de perdas anteriores, mas não sabiam ter Síndrome Antifosfolípide.

O presente estudo observacional não possibilitou definir nenhum padrão de malformação associado ao belimumabe. Os dados coletados no registro são considerados incompletos para definir qualquer associação, sendo portanto, necessários outros estudos para confirmarem esses achados.

Patricia Juliao, Keele Wurst, Jeanne M Pimenta, Kim Gemzoe, Helain Landy, M Anthony Moody, Hugh Tilson, Deborah Covington, Tammy Moore, Rebecca Marino, Jennifer Gilbride, Andrew Liu, Paige Meizlik, Michelle Petri.

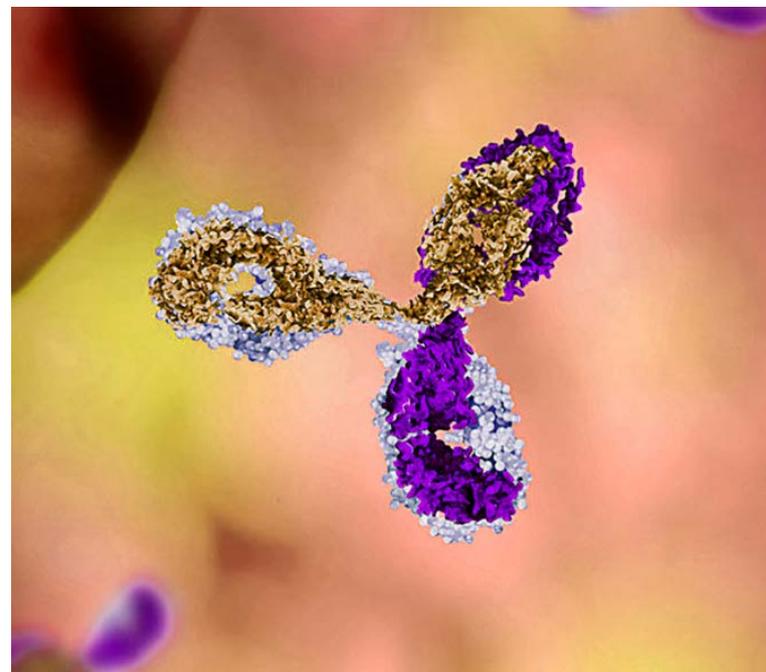
Belimumab use during pregnancy: interim results of the belimumab pregnancy registry.

Birth Defects Res 2023;115:188-204. doi: 10.1002/bdr2.2091. Epub 2022 Sep 30.

Deucravacitinibe, inibidor de Tyrosina-Kinase 2 (TYK2), no lúpus eritematoso sistêmico: estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego, placebo controlado (PAISLE study)

Estudo (NCT032525870) multicêntrico (162 serviços) internacional (17 países), em pacientes com lúpus ativo que foram randomizados de forma cega para receber deucravacitinibe 3mg 2x/dia, 6mg 2x/dia ou 12 mg/dia ou placebo por 48 semanas. A TYK2 é uma kinase intracelular que media a sinalização de citocinas envolvidas na patogênese do lúpus como Interferon tipo I (IFN) e as interleucinas (IL)-10,12 e 23. O inibidor se liga no domínio regulatório da enzima, mantendo o mesmo inativo, assim como a sinalização downstream mediada pelos IFN I, IL-10, IL-12 e IL-23.

Os pacientes eleitos para o estudo tinham idade entre 18-75 anos e deveriam preencher os critérios para lúpus pelo *Systemic Lupus International Collaborating Criteria* (SLICC), ter pelo menos 1 teste positivo para FAN, anti-ds-DNA ou anti-Sm, lúpus ativo pelo SLEDAI-2k ≥ 6 , BILAG A ou 2 BILAG B. Os pacientes deveriam estar usando antimalárico ou imunossupressor e poderiam





estar tomando até 30mg de prednisona. Foram excluídos do estudo: lúpus induzido por droga, nefrite grave, quadro neuropsiquiátrico ativo, história de herpes zoster, herpes simples ou influenza nas 12 semanas antes da randomização.

O desfecho primário com 32 semanas de participação foi: atingir o *SLE Responder Index 4* (SRI-4) que engloba uma redução de ≥ 4 pontos no SLEDAI-2K, ausência de novo BILAG A ou >1 BILAG B, e <0.3 pontos no critério de avaliação pelo médico (*Physician Global Assessment*-PGA).

Os desfechos secundários com 48 semanas de participação foram atingir os seguintes 5 parâmetros: 1) SRI-4, 2) *BILAG-based Composite Lupus Assessment* (BICLA), ausência de novo BILAG A ou >1 BILAG B, e <0.3 pontos no PGA, ausência de descontinuidade na medicação do estudo, e uso apenas das medicações permitidas, 3) *Lupus Low disease activity State* (LLDAS) definido como SLEDAI-2K ≤ 4 , sem atividade maior de órgão alvo, PGA ≤ 1 , prednisona ≤ 7.5 mg/dia, doses estáveis de imunossupressores, 4) *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index 50* (CLASI-50), 5) Mudança na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas. Também foram avaliados mudanças nos valores basais de IFN a partir de 5 genes (*MX1*, *HERc5*, *IFT1*, *RSAD2*, *EIFAK2*). Os desfechos de segurança foram: eventos adversos reportados, alteração de sinais vitais, eletrocardiograma, e parâmetros laboratoriais.

275/363 pacientes randomizados completaram o estudo (48 semanas). Os motivos mais comuns para a descontinuidade do estudo foram: alterações gastrointestinais e cutâneas. As características demográficas foram semelhantes entre os grupos. 80.4% estavam em uso de corticosteroides e 32.2% usando antimaláricos, imunossupressores e corticosteróides.

12.9%/363 (47 pacientes) ou tinham síndrome de anticorpos antifosfolípidos (n=10) ou tinham anticorpos antifosfolípidos (n=37). Das 47 pacientes (24.51%) estavam tratadas.

O *endpoint* do estudo foi atingido mesmo com as doses mais baixas da droga: 58% deucravacitinib 3 mg 2x/d vs 34.4% placebo, (OR ajustado 2.8, IC 95% 1.5-5.1, $p=0.001$) e 6 mg 2x/d 49.5% vs 34.4% placebo, (OR 1.9, IC 95% 1.0-3.4, $p=0.02$). A menor dose de 3 mg 2x/dia obteve diferença significativa em relação às duas outras doses nos desfechos secundários: SRI-4 (57.1% vs 34.4%, $p<0.001$ vs placebo) e BICLA (47.3% vs 25.6%, $p=0.001$ vs placebo), CLASI-50 (69.6% vs 16.7%, $p<0.001$ vs placebo) e na avaliação das articulações dolorosas (-8.9 vs -7.6, $p=0.001$ vs placebo). Houve redução dos genes da assinatura de IFN com todas as doses da droga.

Foi observado um número semelhante de eventos adversos entre os pacientes com as três doses vs. placebo. Os mais comuns foram (10% dos pacientes) infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, cefaléia, e infecção do trato urinário. A incidência de eventos graves foi semelhante entre os grupos tratados, sendo que 8.8% tiveram que descontinuar o tratamento, principalmente na dose de 12 mg/dia). Foram relatados durante o tratamento: 1 caso de neoplasia de vagina (D136), 1 caso de neoplasia de mama (D150) e 1 caso de tumor basocelular no grupo placebo (D168). Não houve mortes, eventos cardiovasculares, trombose, infecções oportunistas nem neoplasias hematológicas). A incidência de herpes zoster e influenza foi semelhante entre os grupos.

Morand E, Pike M, Merrill JT, van Vollenhoven R, Werth VP, Hobar C, Delev N, Shah V, Sharkey B, Wegman T, Catlett I, Banerjee S, Singhal S.

Deucravacitinib, a Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.

Arthritis Rheumatol. 2023;75:242-252.
doi: 10.1002/art.42391. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36369798 Clinical Trial

Flutuação longitudinal dos títulos do Anti-Domínio-1 e Anti- β_2 glicoproteína I (Anti- β_2 GPI) em pacientes persistentemente positivos para anticorpos antifosfolípides (aPL)

O objetivo desse trabalho foi avaliar se a flutuação longitudinal dos aPL na coorte multicêntrica internacional APS ACTION pode prever eventos trombóticos.

230 pacientes que preenchem o critério de Sapporo atualizado e tinham pelo menos 4 amostras de plasma (ano 1, 2, 3 e 4) disponíveis foram avaliadas. Os ensaios dos aPL (Anti-D1 IgG, Anti- β_2 glicoproteína I IgG, IgM, IgA e anticardiolipina (aCL) IgG, IgM e IgA) foram feitos por quimioluminescência (Quanta Flash, BIO-FLASH, INOVA). O ponto de corte para positividade da Anti- β_2 GPI estabelecido pelo kit da indústria era de 20 unidades quimioluminescência, (UC). O limite para positividade foi definido a partir do valor obtido no percentil 99% de 250 controles. Cada laboratório participante do APS ACTION validou o ponto de corte da indústria usando amostras de 20 controles saudáveis.

Quatro categorias de positividade foram definidas para a anti- β_2 glicoproteína I: baixa (<116.9 UC), média-baixa (116.9-702.7 UC), média alta (702.7-2254.6 UC) e alta (>2254.6 UC).

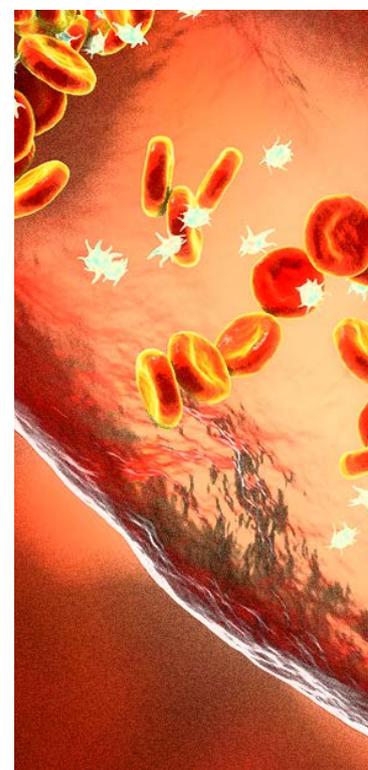
58.7% dos pacientes tiveram pelo menos uma amostra positiva para Anti-D1 IgG. Os pacientes sem o anti-D1 eram mais frequentemente sem evento clínico. 74% dos pacientes apresentaram positividade em todas as 4 amostras avaliadas longitudinalmente. 74% dos pacientes eram Anti- β_2 GPI IgG + e 65.6% aCL IgG + com títulos ≥ 40 .

135 pacientes com pelo menos uma amostra positiva para anti-D1 apresentaram variação nos títulos: ano 1, 189.0 [IC 95% 141.2-253.1], ano 2, 132.3 [IC95% 97.4-179.7], -15% Ano 1; ano 3, 113,8 [IC95% 83.8-154.4]; -17% versus ano 2; Ano 4, 109.2 [IC 95% 80.3-148.5], -6% versus ano 3; -38% versus ano 1. Os títulos do anti-D1 no ano 1

eram maiores que no ano 4 ($p=0.029$). Os títulos de Anti- β_2 glicoproteína I variaram significativamente com os do anti-D1 em todas as amostras avaliadas (Ano 1: $r=0.804$, ano 2: $r=0.869$, ano 3: $r=0.831$, ano 4: $r=0.813$, $p<0.0001$). Um padrão semelhante de variação longitudinal foi observado para aCL IgG).

Os títulos de anti-D1 caíram significativamente em 79% dos pacientes, alteração média 86.5 UC e subiram em 19%, alteração média 65.1 UC. 53.3% dos pacientes mudaram de categoria positivo/negativo. Sendo que a maior alteração foi em pacientes com títulos altos de anti-D1 e sem trombose prévia. 61.5% dos pacientes tiveram uma redução importante nos títulos da anti- β_2 glicoproteína I, alteração média de 166.5 UC e 34.3% tiveram aumento dos títulos, alteração média de 218.9 UC). 38.2% dos pacientes tiveram mudança de categoria positivo/negativo. As alterações nos títulos de anti-D1 foram maiores que na anti- β_2 glicoproteína I ($\chi^2 = 9.18$, $p=0.003$).

Modelos lineares mistos permitiram identificar que: pacientes duplo/triplo + aPL apresentavam 12x níveis séricos mais altos de anti-D1 [IC 95% 7.1-20], pacientes com trombose prévia apresentavam 1.9x níveis séricos mais altos de anti-D1 [IC 95% 1.2-2.9]. Após ajustes para idade e sexo, os títulos de anti-D1 caíram significativamente no ano 1 [21% de queda, IC 95% 1.2-1.4, $p<0.0001$]. No ano 4, os títulos de anti-D1 eram 1.5x mais baixos comparados ao ano 1 [32% queda, IC 1.3-1.6, $p>0.0001$]. Pacientes duplo, triplo positivos apresentavam títulos de anti- β_2 GPI 32.4 vezes mais altos [IC 95% 19.5-55.0, $p<0.0001$]. Pacientes com eventos trombóticos prévios apresenta-





ram níveis de anti- β_2 GPI 2.1x mais altos (114%, IC 95% 1.4-3.4). Da mesma forma que para o anti-D1, após ajuste para idade e sexo, os níveis de anti- β_2 GPI caíram em 1a (queda de 16%, IC 95% 1.1-1.4, $p < 0.0001$). No ano 4 os níveis do aPL eram 1.3x mais baixos que no ano 1 (21% de queda IC 95% 1.1-1.4, $p < 0.0001$).

A queda dos níveis de anti-D1 e de anti- β_2 GPI esteve associada com o tratamento com hidroxiquina em qualquer ponto avaliado (redução 1.3X, IC 95% 1.1-1.5) e (redução de 1.4x, IC 1.1-1.8). Outros imunossupressores não afetaram os níveis de anti-D1, nem de anti- β_2 GPI.

Durante o seguimento dos pacientes, 17 novos eventos trombóticos ocorreram em 15 pacientes. Os títulos de anti-D1 eram 50% mais altos nos pacientes com novos eventos trombóticos, mas não foi observada diferença estatística (aumento de 1.6x, IC 95% 1.0-2.5, $p = 0.08$). Os níveis de anti-D1 e anti- β_2 GPI, caíram em todos os pacientes exceto 1, no momento da trombose, assim como os níveis de anti-D1 eram 2.2x mais baixos nos pacientes usuários de hidroxiquina (IC 95% 1.1-4.2, $p = 0.020$). Esse trabalho nos permitiu ob-

servar que pacientes duplo/triplo positivos e com trombose prévia têm títulos mais altos de anti-D1, ao contrário dos usuários de hidroxiquina. Os níveis de anti-D1 oscilam ao longo do tempo e tendem a cair próximo ao evento trombótico.

Chighizola CB, Pregolato F, Andrade D, Tektonidou M, Pengo V, Ruiz-Irastorza G, Belmont HM, Gerosa M, Fortin P, Branch DW, Andreoli L, Petri MA, Cervera R, Knight JS, Willis R, Efthymiou M, Cohen H, Erkan D, Bertolaccini ML.

AntiPhospholipid Syndrome Alliance For Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION). Fluctuation of Anti-Domain 1 and Anti-B2 Glycoprotein I Antibody Titers Over Time in Patients with Persistently Positive Antiphospholipid Antibodies.

Arthritis Rheumatol. 2023 Jan 27.

doi: 10.1002/art.42459. Online ahead of print.PMID: 36704930

Osteonecrose de maxilas relacionada a medicamentos - Atualização AAOMS 2022

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) fez uma atualização recente em relação aos posicionamentos oficiais publicados em 2007, 2009 e 2014. A definição de caso de osteonecrose de maxilas relacionada a medicamentos (MRONJ) permaneceu a mesma: 1- Tratamento atual ou anterior com medicação antirreabsortiva isolada ou em combinação com imunomoduladores ou medicamentos antiangiogênicos; 2- Osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula na região maxilofacial, e que persiste por mais de oito semanas; 3- Ausência de história de radioterapia ou de doença metastática nos maxilares.

O risco de MRONJ é consideravelmente maior no grupo de pacientes oncológicos (<5%) do que no grupo de osteoporose (<0,05%). Pacientes



com câncer tratados com antirreabsortivos tem 2 a 10 vezes mais chances de MRONJ quando comparados ao placebo. Na oncologia, o risco parece ser semelhante entre ácido zoledrônico e denosumabe. Por outro lado, no tratamento da osteoporose é muito baixo e variou de 0,02 a 0,05% em usuários de bisfosfonatos endovenosos ou orais. Este risco parece ser maior com o denosumabe, variando de 0,04 a 0,3% e parece se relacionar com sua maior potência antirreabsortiva. Por último, o risco relacionado ao uso de romosozumabe parece ser semelhante ao dos bisfosfonatos (0,03 a 0,05%). Felizmente, até o momento, os trabalhos com crianças ou adolescentes expostos aos antirreabsortivos para tratamento de osteogênese imperfeita não demonstraram a ocorrência de casos de MRONJ.

A MRONJ costuma ser multifatorial e além da exposição aos antirreabsortivos, outros fatores se associam. Do ponto de vista sistêmico, destaca-se a importância da presença de câncer, diabetes, uso de corticoide, tabagismo e anemia (hemoglobina <10 g/dL). Já em termos locais, a extração dentária é relatada como “gatilho” em 62 a 82% das vezes e a doença periodontal ou periapical está presente em 50% dos casos. Curiosamente, a maioria das necroses relacionadas a implantes são tardias (>12 meses após a realização) e muitas vezes em locais onde os implantes foram colocados antes do início do antirreabsortivo. Nestes casos, a apresentação clínica mais comum é a da perda “em bloco” do implante, diferente dos casos não relacionados ao uso de antirreabsortivos onde há uma peri-implantite. Alguns autores sugerem que o padrão de “perda em bloco” é considerado patognômico de MRONJ.

A abordagem da MRONJ deve ser focada na prevenção. Todos os fatores modificáveis devem ser abordados. Destaca-se a importância da avaliação odontológica antes do início do antirreabsortivo, para o tratamento de lesões pré-existentes e também, revisão da higiene bucal. Nos

pacientes que já estão usando medicações para osteoporose e que precisam ser submetidos a procedimentos dentários invasivos, recomenda-se o uso de antimicrobianos e enxaguatórios bucais no pré e pós-operatório. O controle do diabetes e a cessação do tabagismo também são relevantes.

Nos pacientes que fazem uso de bisfosfonato, cada caso deve ser individualizado e conduzido baseado no risco benefício. Não há consenso que a suspensão do seu uso para a realização de procedimentos dentários diminua o risco de MRONJ. Por outro lado, a suspensão por curto espaço de tempo não deve comprometer a eficácia anti-fratura, visto que esse efeito depende do uso no longo prazo e esta classe de medicamentos possui efeito residual. Por este motivo, a recomendação rotineira de suspensão 3 meses antes e 3 meses depois dos procedimentos den-



tários foi retirada neste documento. Já no caso do denosumabe, por não ter efeito residual, não pode ser suspenso. Partindo disto, a recomendação dessa posição oficial é de que os procedimentos dentários sejam feitos de maneira planejada 3 a 4 meses após a última dose de denosumabe, quando o nível de inibição dos osteoclastos já tem um certo decréscimo. Os pacientes de maior atenção são os com grande carga prévia de bisfosfonatos e que após são transicionados para tratamento com denosumabe.

Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D.
American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update.

J Oral Maxillofac Surg. 2022 May;80(5):920-943.



Perfil de segurança do upadacitinibe em relação a comparadores ativos em pacientes com artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (APso), espondilite anquilosante (EA) e dermatite atópica (DA). A novela continua...

Vários riscos foram associados ao uso de inibidores de JAK (iJAKs). Os resultados recentes do estudo de vigilância ORAL Surveillance demonstrou que o tofacitinibe falhou em atender aos critérios de não inferioridade para eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e malignidades quando comparado aos inibidores do TNF (iTNF), em pacientes com mais de 50 anos e com fatores de risco cardiovasculares.

O upadacitinibe é um inibidor seletivo e reversível de JAK 1 usado na posologia de 15 mg uma vez ao dia para suas indicações reumatológicas. Uma análise de segurança integrada dessa medicação foi realizada, baseada em 6.991 pacientes e 15.425 pacientes-ano de exposição em ensaios clínicos de AR, APso, EA e DA. Foram encontradas taxas semelhantes de MACE, malignidades (exceto câncer de pele não melanoma) e tromboembolismo venoso (TEV) em relação aos comparadores ativos adalimumabe e metotrexato (MTX). Nenhum novo risco de segurança foi encontrado em relação aos outros iJAKs.

Assim como já encontrado para outros iJAKs, as taxas de eventos de herpes zoster, câncer de pele não melanoma e elevação de creatinofosfoquinase (CPK) foram maiores com upadacitinibe neste trabalho em comparação com adalimumabe e MTX. No grupo de dermatite atópica, houve aumento na incidência de acne no subgrupo que usou dose maior de 30 mg. As infecções por herpes zoster foram em geral não graves e limitadas a um dermatomo, sem eventos envolvendo o sistema nervoso central ou órgãos internos e com os pacientes podendo reiniciar a terapia após resolução. As elevações nos níveis de CPK foram principalmente assintomáticas e



transitórias e os casos de câncer de pele não melanoma foram especialmente em pessoas com ≥ 65 anos.

As limitações desta análise incluem a falta de grupo controle com placebo por tempo estendido e a falta de dados pós-comercialização. Além disso, a estratégia de agrupamento para upadacitinibe gerou algumas vezes dados que não incluíam grupos com comparadores ativos. A ocorrência de certos eventos foi baixa, consequentemente, estimativas de taxas para eventos como malignidade, MACE e TEV têm precisão limitada para interpretações conclusivas. Acompanhamento adicional é necessário para caracterizar completamente as taxas observadas com upadacitinibe para esses e outros eventos de longa latência.

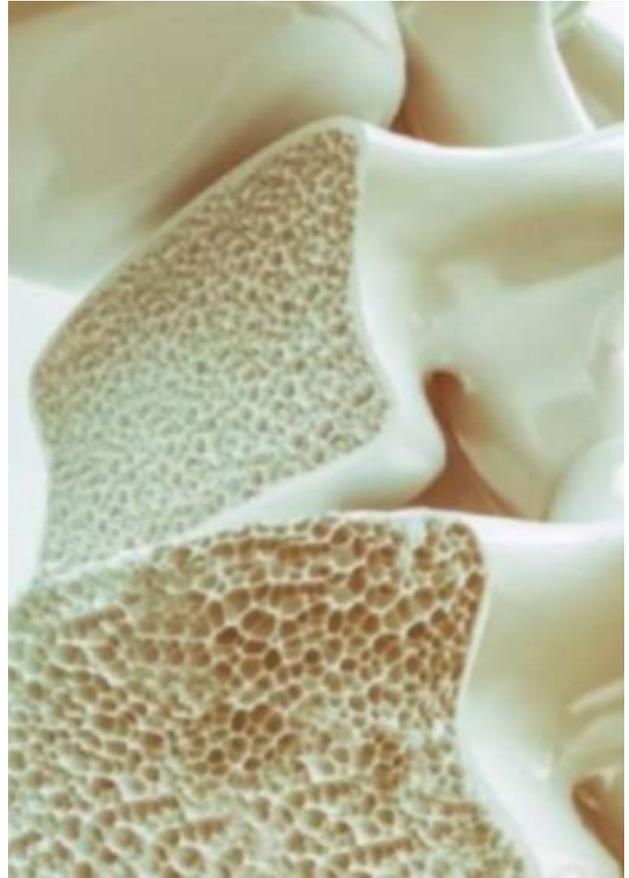
BURMESTER, Gerd R. *et al.*

Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis.

RMD open, v. 9, n. 1, p. e002735, 2023.

Agentes anabólicos para osteoporose pós-menopáusia – Qual escolher?

Os análogos do paratormônio (PTH) e da proteína relacionada ao paratormônio (PTHrp) (teriparatida e abaloparatida) são agentes anabólicos que atuam através da ativação do receptor do paratormônio tipo 1 (PTH1R) e são classificados como agentes pró-remodeladores, ou seja, aumentam tanto a formação quanto a reabsorção óssea, havendo uma “janela anabólica” favorável, isto é, um intervalo de tempo em que a formação predomina sobre a reabsorção. Por outro lado, o romosozumabe é considerado um agente anabólico de ação dupla, pois estimula a formação óssea e, em menor grau, inibe a reabsorção. Esse efeito se dá por ser um anticorpo



monoclonal anti esclerostina e agir de maneira independente da ativação do PTH1R.

Estudos em roedores demonstraram risco aumentado de osteossarcoma com o uso da teriparatida e abaloparatida, no entanto, isso não se confirmou em primatas ou humanos. Mesmo assim, esses agentes não são recomendados para indivíduos com histórico pessoal ou familiar de osteossarcoma, para pessoas que tiveram radiação envolvendo o esqueleto e para pacientes com doença de Paget. Além disso, por serem agentes pró-remodeladores, eles não são apropriados para indivíduos que tenham um tumor primário que metastatizou para o osso e devem também ser evitados em pacientes com hipercalcemia, especialmente em casos de hiperparatireoidismo primário. Já o romosozumabe no estudo ARCH se correlacionou com eventos cardíacos importantes (infarto, acidente vascular cerebral e morte súbita), havendo mais eventos deste tipo no grupo romosozumabe

comparado ao alendronato (2% vs 1,1%). Isto não se confirmou nos outros estudos envolvendo a medicação e foi atribuído possivelmente ao acaso (o desenho do estudo não foi feito com essa finalidade) ou até mesmo a uma possível ação protetora do alendronato contra eventos cardiovasculares graves. Mesmo assim é recomendado em bula que romosozumabe não seja administrado a pacientes que tiveram um infarto ou AVC no último ano.

À luz dos conhecimentos atuais, os pacientes de muito alto risco para fraturas se beneficiam mais de uma terapia inicial com medicação anabólica, havendo maiores ganhos de DMO. Entretanto, em cenários de vida real, boa parte das pessoas pode ter histórico recente de uso ou até mesmo uso atual de antirreabsortivos quando do diagnóstico de osteoporose de muito alto risco para fratura. Nesse contexto, a mudança de bisfosfonatos para teriparatida produz um aumento na DMO da coluna, mas um declínio na DMO do fêmur. O mesmo é verdadeiro ao mudar de denosumabe para teriparatida, mas o declínio da DMO do fêmur é ainda maior. Por outro lado, o romosozumabe no estudo STRUCTURE, mostrou ter um perfil melhor que o teriparatida para mulheres que estiveram em tratamento oral com bisfosfonato por pelo menos 3 anos. Ambos os agentes aumentaram a DMO volumétrica da coluna, entretanto, houve diminuição da DMO volumétrica do fêmur com teriparatida (-3,6% aos 12 meses) e aumento de 1,1% com romosozumabe. No mesmo período, a força do quadril por FEA diminuiu 0,7% com teriparatida e aumentou 2,5% com romosozumabe. Baseados nesses achados, o romosozumabe parece ser mais adequado em pacientes com alto risco de fratura de fêmur e com uso prévio de bisfosfonatos.

Cosman F, Dempster DW.

Anabolic Agents for Postmenopausal Osteoporosis: How Do You Choose?

Curr Osteoporos Rep. 2021 Apr;19(2):189-205.

Switch entre biossimilares de infliximabe em pacientes com doença reumática inflamatória: resultados clínicos em pacientes do mundo real do registro DANBIO.

Há falta de evidências reais sobre a eficácia da troca de biossimilares para outros biossimilares. Esse estudo se propôs a avaliar a troca de biossimilares de infliximabe CT-P13-para-GP1111 entre pacientes com artrite reumatóide (AR), artrite psoriásica (APs) e espondiloartrite axial (AxSpA).

Foi um estudo de coorte observacional do registro DANBIO, que avaliou a taxa de retenção de 1 ano de tratamento com GP1111, e os pacientes foram classificados como naïve de originadores ou originadores experientes.

Dos 1.605 pacientes (685 AR, 314 APs e 606 AxSpA, a duração média da doença foi de 9 anos, 37% em remissão de doença pelos *Clinical Disease Activity Index/Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, e 1.171 eram naïve de originadores.

As taxas de retenção em 1 ano foram de 83% (95% CI: 81% a 85%) e 92% (95% CI: 90% a 95%) para o naïve de originadores e o originador experiente, respectivamente. Ou seja, as taxas de retenção de GP1111 foram maiores em originadores experientes em comparação com naïve de originadores na AR (HR = 0,4 (95% CI: 0,2 a 0,7)) e na APs (HR = 0,2 (95% CI: 0,1 a 0,8)), mas não significativa para AxSpA: HR=0,6 (IC 95%: 0,3 a 1,2).

Vale ressaltar que menor índice de atividade da doença foi associada com maior retenção. As mudanças na atividade da doença antes e depois da mudança foram próximas de zero.

Este estudo observacional do mundo real de mais de 1.600 pacientes com artrite inflamatória mostrou alta retenção de 1 ano após uma mudança nacional de *switch* entre biossimilares do infliximabe. O fato de a retenção ter sido maior em pacientes com experiência do originador e



em pacientes com baixa atividade da doença, sugere que os resultados podem ter sido afetados por fatores relacionados ao paciente, e não relacionados ao medicamento.

Nabi H, Hendricks O, Jensen DV, *et al.*
Infliximab biosimilar-to- biosimilar switching in patients with inflammatory rheumatic disease: clinical outcomes in real-world patients from the DANBIO registry.

RMD Open 2022;8:e002560. doi:10.1136/rmdopen-2022-002560

O risco de fibrose hepática associado à terapia prolongada com metotrexato pode estar superestimado!

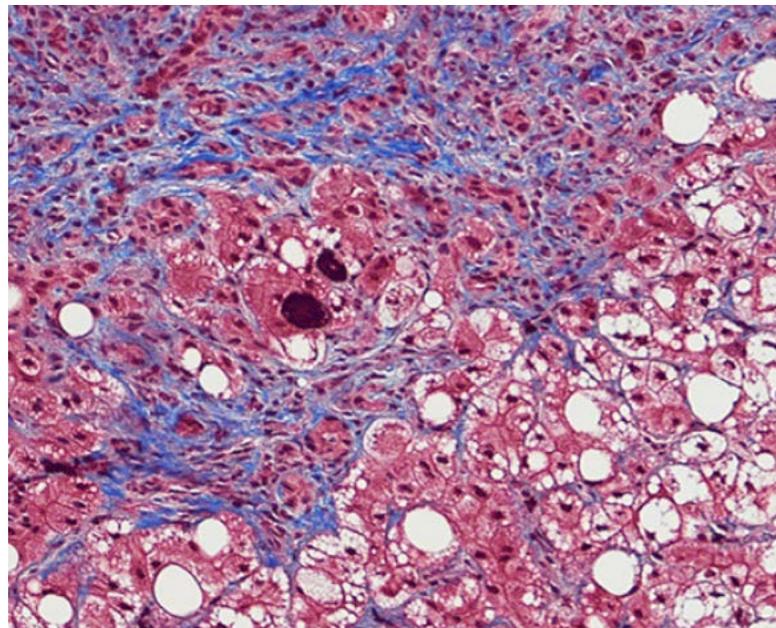
O risco de fibrose hepática significativa devido à exposição prolongada ao metotrexato (MTX) foi estimado em cerca de 5% dos pacientes, o que levou a estratégias de monitoramento intensivo. No entanto, a evidência é derivada de estudos retrospectivos que subestimam os fatores de risco de doença hepática. Esse artigo avaliou o risco da terapia de longo prazo com MTX na fibrose hepática em um estudo de coorte longitudinal usando dois marcadores não invasivos.

Entre 2014-2021, pacientes adultos diagnosticados com Artrite Reumatoide (AR) ou psoríase por ≥ 2 anos foram recrutados prospectivamente em seis locais do Reino Unido. O grupo MTX incluiu pacientes que receberam MTX por ≥ 6 meses, enquanto o grupo não exposto incluiu aqueles que nunca receberam MTX. Todos os pacientes foram submetidos a perfil hepático completo, marcadores de fibrose hepática aprimorados (ELF) e elastografia transitória (TE). O escore ELF combina as medições quantitativas de três marcadores sorológicos, peptídeo N-terminal procolágeno tipo III (PIIINP), inibidor tecidual da metaloproteinase de matriz 1 (TIMP1) e ácido hialurônico (HA).

Foram incluídos 999 pacientes (média de idade de $60,8 \pm 12$ anos, 62,3% do sexo feminino). De 976 com valores de TE válidos, 149 (15,3%) apresentaram rigidez hepática $\geq 7,9$ kPa. De 892 com ELF válido, 262 (29,4%) tinham ELF $\geq 9,8$. A idade e o IMC foram associados independentemente com rigidez hepática elevada e ELF. Nem a dose cumulativa nem a duração do MTX foram associadas a rigidez hepática elevada. O diabetes foi o fator de risco mais significativo associado à rigidez hepática $\geq 7,9$ kPa (OR ajustado = 3,19, IC 95% 1,95 – 5,20, $P < 0,001$). No grupo da AR, o uso regular de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) mostrou a associação mais forte com ELF $\geq 9,8$ (OR = 1,76, IC 95% 1,20 – 2,56, $P = 0,003$), sugerindo que o grau de inflamação articular na AR pode confundir o escore ELF, sugerindo uma associação relativa deste escore à atividade da artrite ao invés de fibrose hepática.

Atallah E, Grove JI, Crooks C, Burden-Teh E, Abhishek A, Moreea S, Jordan KM, Ala A, Hutchinson D, Aspinall RJ, Murphy R, Aithal GP
Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated.

Journal of Hepatology (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.034>.



Terapias sistêmicas direcionadas para Artrite Psoriásica: uma revisão sistemática e síntese comparativa de resultados articular, dermatológico, entesite e dactilite

Essa revisão sistemática foi realizada para comparar a eficácia e a segurança de todos os DMARDs avaliados para artrite psoriásica (APs) ativa, com foco especial nos DMARDs biológicos (bDMARDs) aprovados para APs ou psoríase.

Foram avaliadas a eficácia (resposta do *American College of Rheumatology* (ACR), resposta de área de psoríase e índice de gravidade (PASI), resolução de entesite e dactilite) e a segurança (pacientes descontinuando devido a eventos adversos (DAE)).

Após a inclusão de 46 estudos, os resultados indicaram que alguns inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNFs) podem ter um desempenho numérico melhor, mas não significativo, do que os inibidores de interleucina (IL) na resposta ACR, no entanto tem um desempenho pior na resposta PASI.

Poucas diferenças significativas entre os bDMARDs na resposta ACR foram observadas

após o subgrupo para exposição prévia aos bDMARDs.

Guselcumabe e inibidores de IL-17A ou IL-17RA (brodalumabe, ixequizumabe, secuquinumabe) foram os melhores na resposta PASI. Esses inibidores de IL e adalimumabe foram igualmente eficazes na resolução de entesite e dactilite. Vale ressaltar que infliximabe com e sem metotrexato, certolizumabe 400 mg a cada 4 semanas e tildraquizumabe apresentaram as maiores taxas de DAE; enquanto abatacepte, golimumabe e os inibidores de IL, as menores taxas de DAE.

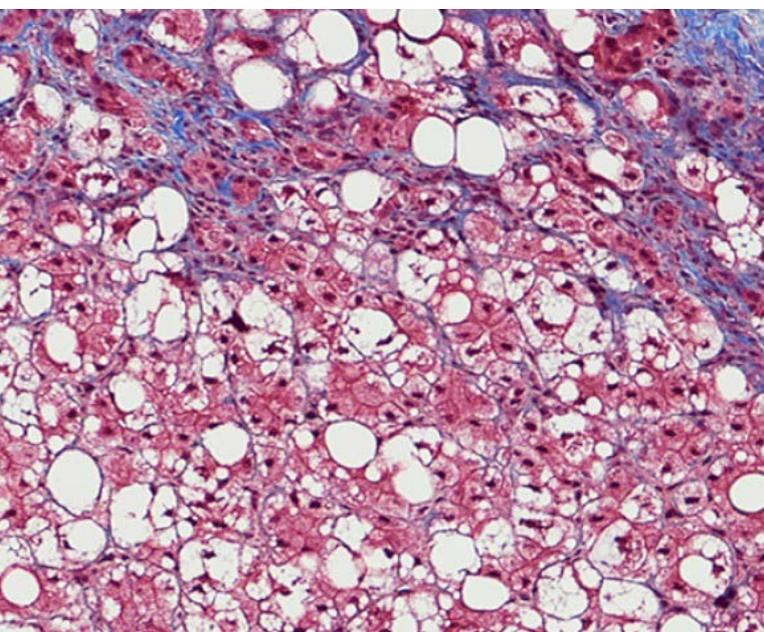
Apesar da eficácia semelhante para resposta ACR, os inibidores de IL-17A e IL-17RA e guselcumabe ofereceram eficácia superior aos anti-TNFs em manifestações cutâneas e para entesite e dactilite, suscitando um perfil fenótipo clínico predominante para esses medicamentos.

McInnes IB, Sawyer LM, Markus K, *et al.*

Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes.

RMD Open 2022;8:e002074.

doi:10.1136/rmdopen-2021-002074



Tratamento conservador da síndrome do túnel do carpo: a infiltração local com corticosteróide é melhor que o uso de órtese?

A síndrome do túnel do carpo (STC) é uma condição muito frequente na prática do reumatologista. Quando cursa com parestesia acentuada, pode até mesmo ser responsável pelo afastamento do paciente de suas atividades laborais.

O INSTinCTS (*Injection vs Splinting in Carpal Tunnel Syndrome*) foi um estudo britânico desenhado para comparar a eficácia de duas intervenções conservadoras para o tratamento da



STC leve a moderada: infiltração local com corticosteróide (20mg de metilprednisolona) vs uso de órtese de posicionamento noturna neutra (0 a 20 graus).

O desfecho primário, avaliado em 6 semanas e posteriormente com 6, 12 e 24 meses de seguimento, foi a média do escore

BCTQ (*Boston Carpal Tunnel Questionnaire*), que quantifica sintomas e o comprometimento funcional. Os desfechos secundários avaliados foram a intensidade de dor em mão e punho, a necessidade de realização de procedimento cirúrgico, qualidade de vida, desempenho no trabalho, taxa de absenteísmo, necessidade de consultas com equipe multiprofissional e os custos globais envolvidos com o tratamento dessa condição.

Ao todo, 234 participantes participaram do estudo, tendo sido randomizados 1:1 (116 para pacientes para o grupo de infiltração local e 118 para o de órtese). A taxa de eficácia para ambas as intervenções foi a mesma em todos os momentos de avaliação. Ao final de 24 meses de seguimento, 73% do grupo submetido à infiltração e 71% do grupo da órtese responderam ao tratamento. Por meio da avaliação da evolução dos valores médios de BCTQ ao longo do tempo, ficou evidente que houve uma melhora mais rápida do grupo que recebeu a infiltração, mas ao longo do período de seguimento, essa diferença não se manteve. Durante os 24 meses de acompanhamento, 28% dos pacientes do grupo que recebeu a infiltração e 20% do grupo da órtese foram encaminhados para tratamento cirúrgico da STC. Quando se compararam os dois grupos quanto aos custos relacionados à necessidade de realização de exames complementares, visitas ao fisioterapeuta e intervenção cirúrgica, o tratamento com a órtese foi mais custo-efetivo.

Esses dados trazem algumas mensagens práticas, reforçando a conduta de muitos de nós no dia-a-dia dos nossos consultórios: primeiramente é importante reforçar para os nossos pacientes que cerca de 1 em cada 4 pacientes em média evolui para a necessidade de abordagem cirúrgica ao longo de dois anos de seguimento, ou seja, o tratamento conservador, portanto, continua sendo eficaz na maioria dos casos; segundo, a infiltração com o corticosteróide pode sim trazer alívio sintomático mais rápido, mas parece não aumentar a chance de o paciente se manter livre dos sintomas a longo prazo.

Burton C, Rathod-Mistry T, Blackburn S, Blagojevic-Bucknall M, Chesterton L, Davenport G, Dziedzic K, Higginbottom A, Jowett S, Myers H, Oppong R, van der Windt D, Hay E, Roddy E.

The effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome: 24-month follow-up of a randomized trial.

Rheumatology (Oxford) 2023
Feb 1;62(2):546-554.



Rituximabe comparado à ciclofosfamida para o tratamento da doença intersticial pulmonar em colagenoses: dados do primeiro estudo controlado e randomizado

A doença intersticial pulmonar (DIP) é uma complicação frequente dentre várias doenças reumatológicas autoimunes, particularmente a artrite reumatóide e colagenoses. Dentre as opções terapêuticas reservadas para os casos graves e/ou progressivos, temos a ciclofosfamida (CFM), droga cujo perfil de toxicidade não é favorável, particularmente quando utilizada a longo prazo. Há alguns anos o rituximabe (RTX) passou a ser uma opção para os casos refratários ou com contraindicação ao uso da CFM, mas não havia até o momento nenhum estudo randomizado que comparasse ambas as medicações. Recentemente tivemos a publicação do estudo RECITAL, cujo objetivo primário foi testar a hipótese de que o RTX seria superior à CFM para o tratamento da DIP associada a esclerose sistêmica, miopatias inflamatórias ou doença mista do tecido conjuntivo. Foram incluídos pacientes com perfil de gravidade que teria indicação para o uso da CFM.

O protocolo de medicações foi o seguinte: os pacientes foram randomizados 1:1 para receberem RTX na dose de 1 gr no D0 e D14 e depois placebo a cada 4 semanas até a vigésima semana ou CFM 600 mg/m² a cada 4 semanas também até a vigésima semana, tendo recebido placebo no D14. O desfecho primário foi a variação da capacidade vital forçada (CVF) na vigésima quarta semana.

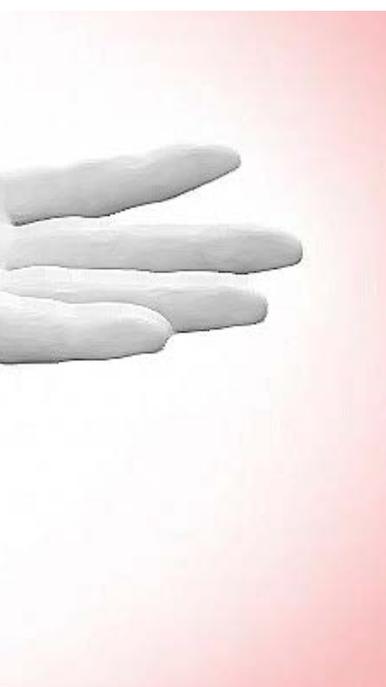
Foram randomizados 101 pacientes, sendo 51 para o grupo RTX e 50 para CFM. Quarenta e três pacientes do grupo CFM e 42 do grupo RTX completaram as 24 semanas de tratamento e seguimento, tendo a análise, contudo, sendo por intenção de tratar. A maioria dos participantes (45%) apresentavam o diagnóstico de miopatia inflamatória. Ao final das 24 semanas, a variação média da CVF foi um ganho de 99ml no CFM e 97ml no grupo RTX, não havendo diferença entre os três subtipos de doença reumatológica de base. Os desfechos secundários foram semelhantes entre os grupos, incluindo aí a distância média percorrida em seis minutos e medida de qualidade de vida. Adicionalmente, não houve diferença entre os grupos quanto à sobrevida. Após o término da indução com essas medicações, o médico do paciente poderia escolher um imunossupressor de manutenção, tendo sido a opção pelo micofenolato a mais frequente (~70%). Não houve diferença entre os grupos quanto aos eventos adversos, sendo o uso de corticosteróide menor no grupo que recebeu o RTX.

Os dados do estudo RECITAL sugerem, portanto, que o RTX seja de fato uma alternativa à CFM para o tratamento de formas graves e/ou progressivas da DIP no contexto de algumas doenças reumatológicas autoimunes.

Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, Hoyles RK, Parfrey H, Renzoni EA, Kokosi M, Wells AU, Ashby D, Szigeti M, Molyneaux PL

RECITAL Investigators. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial.

Lancet Respir Med. 2023 Jan;11(1):45-54.





Sociedade Brasileira de
Reumatologia

www.reumatologia.org.br