



RADAR

Nº 29 • ANO 6
setembro 2023

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA



Sociedade Brasileira de
Reumatologia

EDITORIAL

Avanços na Reumatologia

Resumos de Artigos Científicos

Caros colegas Reumatologistas,

É com grande satisfação que apresentamos esta edição do nosso Radar SBR, dedicada aos últimos avanços e descobertas na área da Reumatologia. O campo da Reumatologia está em constante evolução, e os artigos selecionados para esta edição refletem o compromisso contínuo de nossa comunidade em melhorar a qualidade de vida de nossos pacientes. Foram escolhidos artigos que abordam temas instigantes como a reposição de cálcio e a elevação do risco cardiovascular em pacientes diabéticos e a segurança de uso do metotrexato em homens em idade fértil e que desejam ter filhos. Adicionalmente, trazemos o resumo de um trabalho capitaneado pelos colegas Dr. Gustavo Balbi e a dra. Danieli Andrade, que fizeram a primeira validação internacional de um escore para medida de dano em pacientes com Síndrome Antifosfolípide. E apenas para estimular ainda mais a leitura, já que há vários outros temas, trouxemos os dados iniciais de um trabalho que avaliou a eficácia e segurança de um *estimulador checkpoint* para o tratamento da artrite reumatóide - o que acontecerá com o risco de neoplasia com essa possível opção de tratamento? Esperamos que os resumos apresentados nesta edição especial inspirem discussões, levem a novas pesquisas e, o mais importante, melhorem o atendimento e a saúde de nossos pacientes.

Atenciosamente,

Felipe Grizzo

Danieli Andrade

Rafaela Gonçalves

Thauana Oliveira

Comissão de Dor, Fibromialgia

e outras síndromes de partes moles

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.comwww.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

**Associação da suplementação habitual de cálcio com o risco de doenças cardiovasculares e mortalidade em indivíduos com e sem diabetes**

Até o momento, as evidências sobre a associação de suplementos de cálcio com o risco de doenças cardiovasculares (DCV) permanecem controversas, com a maioria dos estudos mostrando associações nulas.

Um consumo adequado de cálcio pode prevenir DCV, desempenhando um papel importante no metabolismo lipídico, secreção de insulina e regulação do peso corporal. Entretanto, é relatado que a ingestão dietética e a suplementada têm diferentes impactos. Uma dieta de 800 ou 2.000 mg/dia de cálcio não altera substancialmente o cálcio circulante, entretanto, uma suplementação de 500 mg ou 1.500 mg parece causar aumento nos níveis séricos de cálcio, ocasionalmente acima da faixa de normalidade e por até 8 horas ou mais. Essas mudanças abruptas parecem aumentar o risco de hipercoagulabilidade e calcificação vascular.

Em comparação com a população em geral, os pacientes com diabetes têm um risco duas a quatro vezes maior de desenvolver DCV e morte prematura e têm uma prevalência mais alta de homeostase anormal do cálcio, caracterizada por elevação dos níveis intra e extracelular desse íon. A homeostase alterada pode agravar ainda mais a resistência à insulina e a hiperglicosemia, levando a um possível aumento no risco de DCV e morte. Essa ocorrência já foi bem documentada em pacientes com doença renal crônica, que também tem anormalidades

no metabolismo do cálcio, entretanto, até então não havia sido demonstrada em pacientes com diabetes.

Este é um estudo de coorte com um grande banco populacional (UK Biobank), que recrutou quase meio milhão de participantes com idade entre 40 e 69 anos, no período de 2006 a 2010 na Inglaterra, Escócia e País de Gales. De um total de 434.374 participantes (média de idade de 56 anos; 45% do sexo masculino), foram incluídos na análise 21.676 pacientes com diabetes. No geral, 29.360 dos 434.374 participantes (6,8%) relataram suplementação habitual de cálcio. Não houve diferença significativa na prevalência do uso de suplementos de cálcio entre populações diabéticas e não diabéticas (6,9% vs. 5,1%, respectivamente).

Durante um acompanhamento médio de 8,1 e 11,2 anos, 26.374 eventos incidentes de DCV e 20.526 mortes (incluindo 4.007 mortes por DCV) foram documentadas, respectivamente. Após ajuste multivariável incluindo fatores dietéticos e de estilo de vida, uso de outros suplementos e níveis séricos de vitamina D, o uso habitual de suplemento de cálcio foi significativamente associado a maiores riscos de incidência de DCV (HR 1,34; IC 95% 1,14, 1,57; P <0,001), mortalidade por DCV (HR 1,67; IC 95% 1,19, 2,33; P = 0,003)



e todas as causas mortalidade (HR 1,44; IC 95% 1,20, 1,72; P <0,001) em participantes com diabetes, enquanto nenhuma associação significativa foi observada em participantes sem diabetes. Quanto aos subtipos de DCV, a suplementação foi significativamente associada a maior risco de doença cerebrovascular, doença cardíaca isquêmica e insuficiência cardíaca em indivíduos com diabetes (HR de 1,26 a 2,26), mas não naqueles sem a doença. Estimou-se um risco 26–39% maior de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas em pacientes com diabetes que usam suplementos de cálcio. Uma variedade de análises estratificadas e análises de sensibilidade demonstraram a robustez dessas associações.

Interessante que o estudo também avaliou o consumo alimentar de cálcio e encontrou uma associação em forma de “U” entre a ingestão dietética de cálcio e o risco de DCV, com a diminuição do risco confinada a pessoas com ingestão moderada (aproximadamente 900-1.000 mg/dia). Essa associação não diferiu entre os participantes com e sem diabetes.

Esse grande estudo de coorte mostrou que o uso habitual de suplementos de cálcio foi significativamente associado a maior risco de DCV e mortalidade por todas as causas em pessoas com diabetes, mas não naqueles sem diabetes. Esta constatação indica uma necessidade de equilibrar os efeitos potencialmente adversos dos suplementos de cálcio contra os prováveis benefícios nas pessoas com diabetes. Por outro lado, a ingestão dietética moderada de cálcio deve ser estimulada.

Qiu Z, Lu Q, Wan Z, Geng T, Li R, Zhu K, *et al.*

Associations of Habitual Calcium Supplementation With Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Individuals With and Without Diabetes.

Diabetes Care. 2023 Jul 28;dc230109.

Epub ahead of print.

Avaliação do risco de osteoporose e fraturas: melhorando os resultados em mulheres na pós-menopausa

Embora a densidade mineral óssea (DMO) seja o principal preditor de risco de uma primeira fratura osteoporótica, existem muitos pacientes que podem fraturar mesmo sem apresentar osteoporose no exame de densitometria óssea (DO), sendo necessário avaliar outros fatores de risco além da densidade óssea. Usuários de glicocorticoides, pacientes com artrite reumatoide, diabéticos e tabagistas de longa data são exemplos de pacientes cujo risco de fratura é subestimado pela DO, pois apresentam comprometimento da microarquitetura óssea, além da redução da densidade óssea.

Apesar do custo financeiro, da morbidade e mortalidade associada à osteoporose, as evidências mostram que aproximadamente 80% das mulheres com fraturas por fragilidade não são diagnosticadas ou tratadas para osteopo-

rose. Dentro deste contexto estão as fraturas vertebrais, de fêmur, úmero proximal ou rádio distal. Ressalta-se aqui que dois terços das fraturas vertebrais costumam ser assintomáticas, levando apenas a sinais sutis tais como redução da estatura, acentuação da cifose dorsal e distúrbio ventilatório restritivo. Mesmo essas fraturas assintomáticas da coluna levam a grande morbidade, aumento de mortalidade e aumento no risco de uma nova fratura clínica.

Nos pacientes com fratura recente, o risco de uma nova fratura aumenta em 85%, especialmente nos 2 anos subsequentes à fratura índice. Por isso, nesses casos a intervenção precoce e agressiva, especialmente com fármacos anabólicos, é de grande importância já no curto prazo. Dentro do conceito de “risco iminente de fraturas”, além das pacientes com fratura recente, estão incluídas pacientes que já têm diagnóstico de osteoporose e iniciam o uso de glicocorticoides e também, idosos frágeis com história de quedas frequentes.



A história clínica é uma importante ferramenta para avaliar o risco de fratura osteoporótica. Uma boa anamnese permite identificar fatores de risco clássicos, bem como suspeitar de causas secundárias que podem contribuir para uma fratura futura. Além disso, o uso da Ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura (FRAX) é de suma importância, especialmente para pacientes que não tem acesso a DO ou que tem, mas está classificado na faixa de normalidade ou de osteopenia. Os modelos de FRAX são nacionais e o FRAX Brasil está de acordo com a estratégia NOGG/Reino Unido e é facilmente acessado e calculado através do site da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) em <http://abrasso.org.br/calculadora/calculadora>.

O FRAX é algoritmo matemático que reúne fatores de risco como sexo, idade, IMC, uso de glicocorticoides, presença de artrite reumatoide, tabagismo, consumo de álcool, osteoporose secundária e histórico pessoal e familiar de fraturas osteoporóticas. É validado para mulheres e homens, de 40 a 90 anos, e estima o risco absoluto em 10 anos de fraturas clínicas (fêmur, úmero proximal, antebraço e coluna) e de fraturas de fêmur. Interessante que o FRAX pode ser calculado sozinho, sem a necessidade da DO, entretanto, pode ser aprimorado com a inserção da DMO do colo femoral e também, quando disponível, do *trabecular bone score* (TBS) da coluna. Estudos demonstraram que a associação do FRAX à densitometria óssea aumenta o número de indivíduos com alto risco de fraturas osteoporóticas em até 30% quando comparado a DO isoladamente.

Perez MO, Pedro PPA, Lyrio AM, Grizzo FMF, Loures MAADR.

Osteoporosis and fracture risk assessment: improving outcomes in postmenopausal women.

Rev Assoc Med Bras (1992). 2023

Aug 4;69(suppl 1):e2023S130.

Estimuladores checkpoint na artrite reumatoide: dados iniciais de uma possível nova classe para o tratamento de nossos pacientes com doenças autoimunes

Os reumatologistas estão se familiarizando com os eventos adversos autoimunes relacionados aos imunoterápicos, drogas que vêm sendo cada vez mais utilizadas no tratamento de neoplasias de alta malignidade. A imunoterapia visa inibir a co-estimulação negativa nos receptores de linfócitos, a fim de aumentar a resposta do sistema imunológico ao tumor, entretanto por vezes ocorre uma resposta exacerbada levando aos eventos adversos autoimunes.

Esse artigo publicado no *New England Journal of Medicine* descreve o uso de uma droga que tem efeito oposto aos inibidores checkpoint, o Peresolimab, no tratamento de adultos com Artrite Reumatoide (AR). O Peresolimab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que estimula o receptor PD-1, que foi usado nesse estudo de fase 2, duplo cego, randomizado, placebo controlado.

Os pacientes (n=98) tinham AR moderada a grave ($\geq 6/68$ articulações dolorosas e com artrite) com resposta insuficiente aos DMARDs convencionais e/ou terapia biológica. 84% eram do sexo feminino, idade $51,7 \pm 12,6$ anos, duração de doença ($10 \pm 8,0$ anos) e DAS28-PCR médio de $5,9 \pm 0,8$ anos.

Os pacientes, em sua maioria mulheres e com média de idade em torno de 50 anos, foram alocados em três grupos 2:1:1; 700 mg de Peresolimab (n=49), 300 mg de Peresolimab (n=25) ou placebo (n=24) endovenoso a cada 4 semanas. 42% dos pacientes usavam de forma concomitante: metotrexate ≤ 25 mg/semana, hidroxiquina ≤ 400 mg/dia, sulfasalazina ≤ 3000 mg/dia, leflunomida 20 mg/dia e prednisona ≤ 10 mg/dia).

O desfecho primário foi mudança no DAS-28-PCR na semana 12 de tratamento. Os desfechos secundários foram avaliação do ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI, SF-36, CDAI, SDAI, avaliação global pelo médico e paciente. Os pacientes que terminaram a fase 1 do estudo (14 semanas) com baixa atividade de doença (CDAI ≤ 10 , 0-76), receberam a mesma dose na fase 2 (até a semana 24).

O grupo de pacientes que recebeu a dose de 700 mg apresentou queda significativa no DAS28-PCR no *baseline* em relação ao grupo placebo ($-2,09 \pm 0,18$ vs. $-0,99 \pm 0,26$), valor da diferença entre os grupos, $-1,09$ (IC 95% $-1,73$ a $-0,46$, $p < 0,001$) na semana 12. As principais variáveis de mudança do DAS28-PCR foram as articulações dolorosas e edemaciadas em relação ao PCR e SF-36. Cinquenta e cinco por cento (n=27) dos pacientes que receberam 700 mg de Peresolimab (n=27), e 44% (n=11) dos pacientes usando

Peresolimab 300 mg apresentaram CDAI baixo na semana 14 e foram elegíveis para permanecer na pesquisa até a semana 24. Os pacientes que receberam a dose de 300 mg não apresentaram mudanças significativas no ACR 20, 50 e 70 em relação aos pacientes que receberam placebo. Não foi observada diferença na resposta entre os pacientes que usavam e não usavam biológicos e DMARDs previamente.

Os eventos adversos foram semelhantes nos três grupos. Uma das pacientes que recebeu 300 mg descontinuou o tratamento por causa de infecção bacteriana de pele, outro paciente que recebeu a dose de 700 mg desenvolveu hipotireoidismo. Não houve mortes, o evento adverso grave reportado foi, piora da AR em uma das pacientes, 8 semanas após ter recebido a última dose de 700 mg. Um dos pacientes descontinuou o tratamento por desenvolver linfoma de baixo grau durante o tratamento.

Uma das importantes limitações do estudo foi o tempo curto de seguimento e a pequena amostragem.

O uso dessa classe de drogas para o tratamento de doença autoimune como AR, abre novas possibilidades no manejo dos nossos pacientes. Devemos ter precaução a longo prazo em relação a um possível risco aumentado no desenvolvimento de neoplasias.

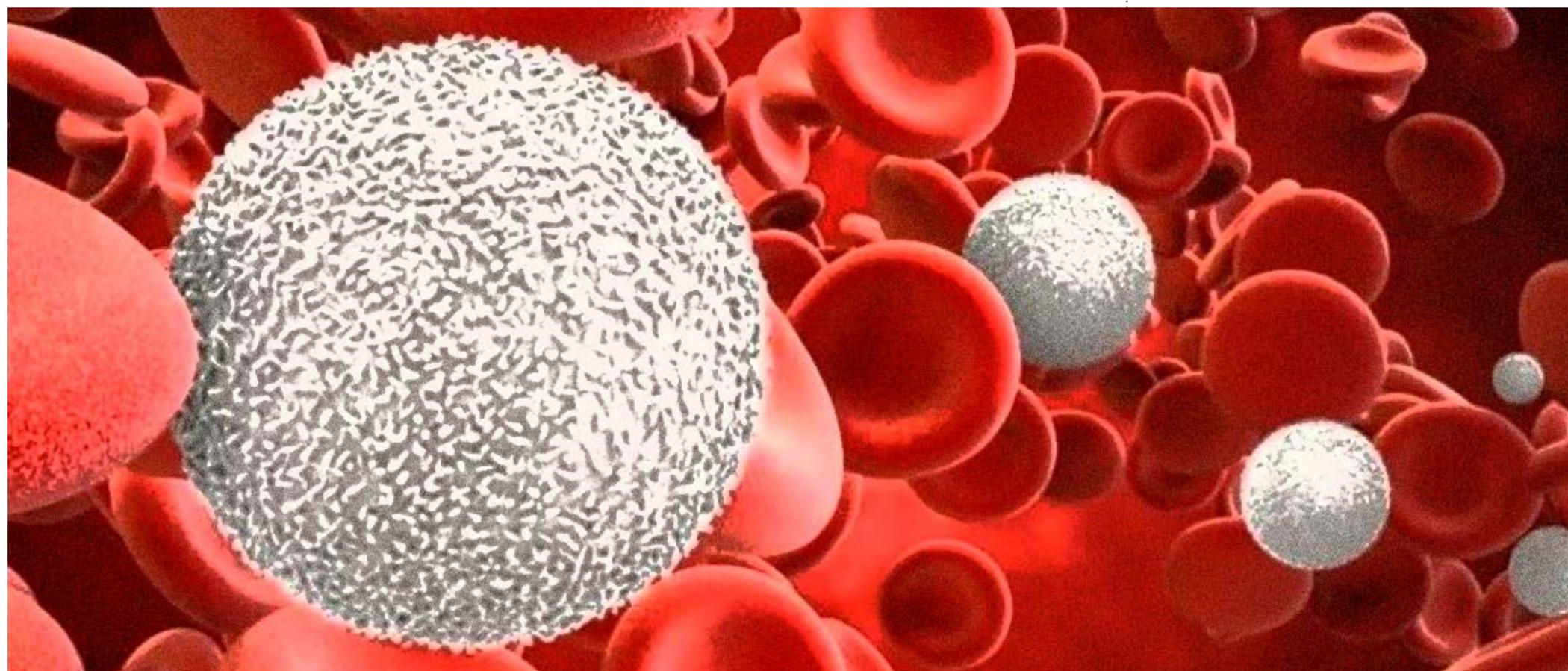
Estudos longitudinais com maior casuística serão importantes para confirmar os achados desse estudo.

Tuttle J, Drescher E, Simón-Campos JA, Emery P, Greenwald M, Kivitz A, et al.

A Phase 2 Trial of Peresolimab for Adults with Rheumatoid Arthritis.

N Engl J Med. 2023. 18:1853-1862.

doi: 10.1056/NEJMoa2209856.



Validação do escore DIAPS (*Damage measured by Damage Index for Antiphospholipid Syndrome*) em coorte de pacientes brasileiros

Uma das importantes demandas no acompanhamento de pacientes com Síndrome Antifosfolípide (SAF) é a necessidade de termos um escore de doença que possibilite o pronto reconhecimento de atividade de doença, a fim de minimizar a evolução do dano.

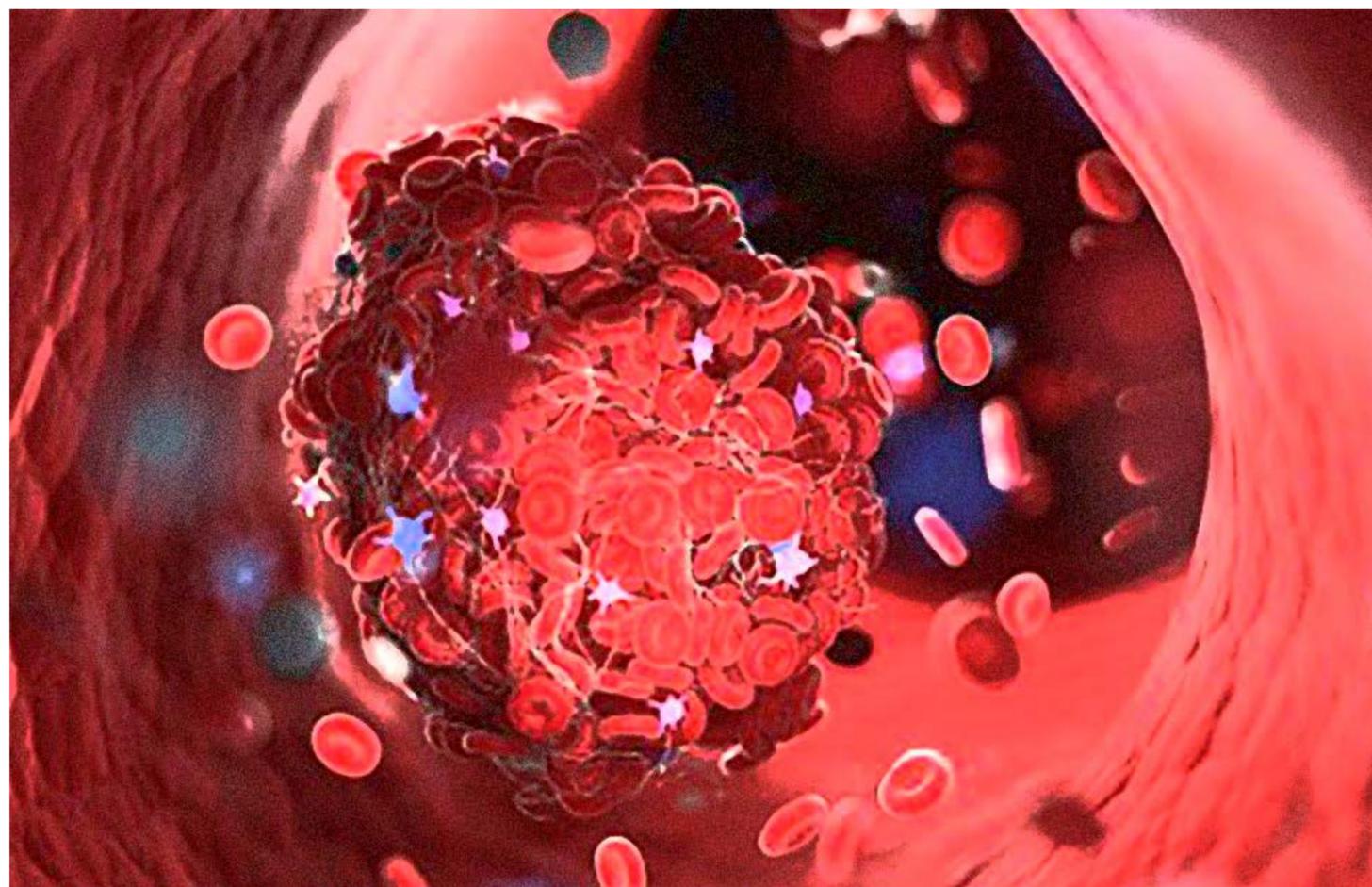
O escore de dano (DIAPS) foi desenvolvido no México a partir de 22 itens do SLICC ACR Damage Index (SDI) e 15 itens relacionados à doença trombótica. Cada item considerado no escore recebe um peso de 2 pontos (0-74 pontos).

A primeira validação internacional do escore foi feita na coorte de SAF da Universidade de São Paulo em pacientes com SAF primário e secundário, tendo sido observado que, as pacientes com SAF primário apresentavam desde o começo do seguimento, um alto índice de dano quando comparadas às pacientes com SAF secundária (1.72 ± 1.17 vs. 0.82 ± 0.96 ; $p < 0.001$), cujo dano aumentava ao longo dos 10 anos de seguimento: (2.04 ± 1.50 vs. 2.24 ± 1.61 ; $p = 0.52$), equiparando-se ao primeiro grupo.

O estudo descrito corresponde a validação transversal do DIAPS na coorte multicêntrica internacional do APS ACTION.

Dos 826 pacientes positivos para anticorpos antifosfolípidos (aPL) incluídos no Registro, foram analisados os dados de 576 pacientes que não apresentavam diagnóstico de outra doença autoimune associada, sendo 412 trombóticos e 164 não-trombóticos. Todos os dados demográficos, e relacionados à doença foram comparados. As pacientes apresentavam aPLs de acordo com o critério internacional classificatório de Sydney modificado. Informações incompletas foram consideradas faltantes.

Os pacientes trombóticos foram divididos em dois grupos: DIAPS alto (≥ 3) e DIAPS baixo (< 3).



De acordo com valores médios de DIAPS obtido na população avaliada (acima ou abaixo do percentil 50). Como o DIAPS não foi validado em pacientes não-trombóticos, esses pacientes foram classificados em DIAPS > 0 , caso houvesse algum dano, ou DIAPS = 0, se não houvesse nenhum dano.

A média do DIAPS dos pacientes com trombose foi de 1,94 (1,46) e a mediana de 2 (IQR 1-3, min 0, max 9). 84,5% (348/412) dos pacientes desse grupo apresentavam DIAPS > 0 e 26,7% (110/412) DIAPS ≥ 3 no *baseline*. Os domínios, neuropsiquiátrico ($n=107$, 30%) e cardiovascular ($n=57$, 13,8%) foram os mais frequentemente acometidos nesse grupo. A média do DIAPS dos pacientes sem trombose foi de 0,28 (0,61) e a mediana de 0 (IQR 0-0, min 0, max 3). 20,7% (36) dos pacientes desse grupo apresentavam DIAPS > 0 no *baseline*. Os domínios, neuropsiquiátrico ($n=22$, 12,6%)

e cardiovascular ($n=13$, 7,5%) foram também os mais frequentemente acometidos nesse grupo.

Nos pacientes com trombose foi observado maior dano nos pacientes mais velhos (54,9 [13,2] vs. 51,4 [13,6], $p=0,022$), homens (46,4% vs. 32,5%, $p=0,008$), hipertensos (45,5% vs. 29,5%, $p = 0,002$), dislipidêmicos (38,2% vs. 26,2%, $p = 0,018$) e nos obesos (36,7% vs. 21,9%, $p = 0,002$). Altos títulos de a β 2GPI estiveram correlacionados com maior dano (34,7% vs. 22,3%, $p=0,016$). Uso de corticosteroides também esteve associado à maior dano (21,8% vs. 8,0%, $p < 0,001$).

Nos pacientes sem trombose, os pacientes que apresentaram maior dano eram também mais hipertensos (44,4% vs. 15,2%, $p < 0,001$) e dislipidêmicos (30,6% vs. 8,0%, $p = 0,001$). Os pacientes sem dano (DIAPS = 0) eram mais frequentemente positivos para apenas um aPL, quando comparados àqueles com dano (DIAPS > 0).

As análises multivariadas reforçaram os achados descritos acima. No grupo de pacientes com trombose, dislipidemia (OR ajustado 1,82, IC 95% 1,05-3,15, $p = 0,032$), obesidade (OR ajustado 2,14, IC95% 1,23-3,71, $p = 0,007$), altos títulos de a β 2GPI (OR ajustado 2,33, IC95% 1,36-4,02, $p = 0,002$) e uso de corticosteroide (OR ajustado 3,73, IC 95% 1,80-7,75, $p < 0,001$) foram independentemente associados com alto dano no baseline da avaliação. No grupo de pacientes não trombóticos, hipertensão (OR ajustado 4,55, IC 95% 1,82-11,35, $p = 0,001$) e dislipidemia (OR ajustado 4,32, IC95% 1,37-13,65, $p = 0,013$) foram independentemente associados com dano no baseline, positividade isolada para aPL foi inversamente correlacionada a dano (OR ajustado 0,24, IC95% 0,075-0,77, $p = 0,016$).

O DIAPS não é uma métrica perfeita para computar dano, pela falta de alguns itens para evolução da doença como, eventos adversos relacionados à anticoagulação, não inclusão de algumas manifestações não critério da doença, e falha para computar um número de trombozes maior ou igual a 3. Esse estudo demonstrou que mesmo pacientes apenas com positividade para aPL, já apresentam dano e que a investigação ativa desses pacientes, com adequação da conduta, deve atenuar a evolução para cronicidade.

A próxima meta é otimizar o escore levando-se em conta as falhas observadas nesse estudo transversal, e se possível validar os resultados com um novo estudo prospectivo.

Balbi GGM, Ahmadzadeh Y, Tektonidou MG, Pengo V, Sciascia S, Ugarte A, et al.

Damage measured by damage index for antiphospholipid syndrome in antiphospholipid antibody-positive patients included in APS ACTION Registry.

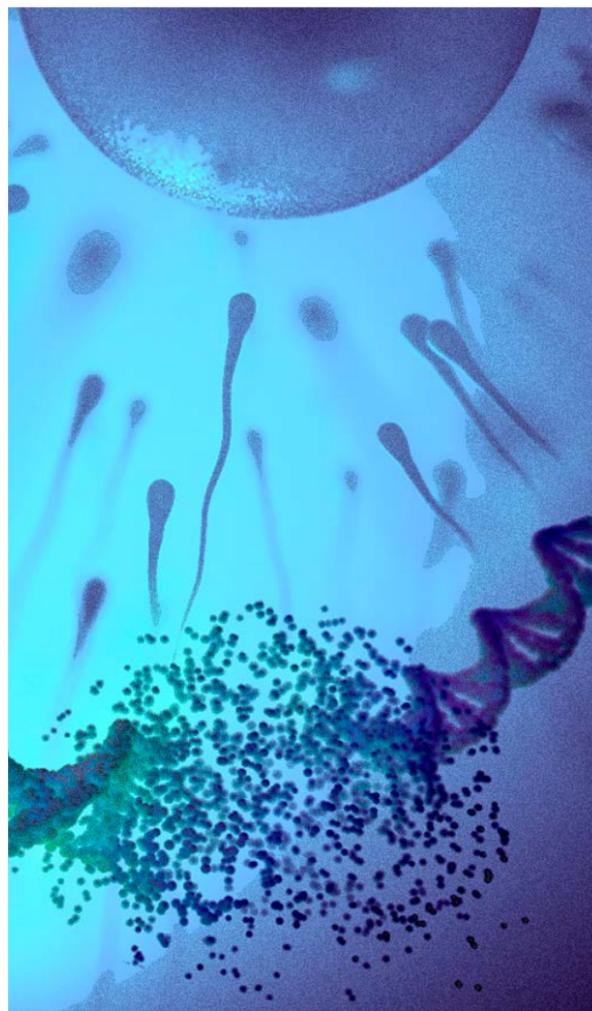
Rheumatology (Oxford). 2023 Jun 12:kead292. Epub ahead of print.

O metotrexato é seguro para homens com doença inflamatória autoimune e que desejam ser pais?

Resultados de um estudo de coorte prospectivo (iFAME-MTX)

As evidências científicas atuais que orientam se homens com desejo ativo de se tornarem pais podem ser tratados com metotrexato (MTX) permanecem controversas. O objetivo deste estudo foi avaliar prospectivamente o perfil de toxicidade testicular do MTX com foco em vários marcadores de fertilidade masculina, incluindo parâmetros do sêmen e índice de fragmentação do DNA espermático (sDFI).

Como desfecho secundário, avaliou-se se MTX-poliglutamatos podem ser detectados em



espermatozoides e plasma seminal, e avaliar a atividade enzimática em espermatozoides da folilpoliglutamato sintetase (FPGS).

Foi um estudo de coorte prospectivo, onde homens ≥ 18 anos que iniciaram a terapia com MTX foram convidados a participar (iniciantes com MTX). Os participantes foram instruídos a produzir duas amostras de sêmen (uma pré-exposição e uma pós-exposição após 13 semanas); e homens saudáveis ≥ 18 anos foram convidados a participar como controles. Análises convencionais de sêmen, eixo endócrino reprodutivo masculino e sDFI foram comparados entre os grupos. A atividade enzimática do FPGS e as concentrações de MTX-PG1-5 foram determinadas por métodos analíticos de espectrometria de massa.

No total, foram incluídos 20 pacientes em uso de MTX e 25 controles. Os parâmetros de sêmen pré-exposição e pós-exposição de MTX-starters não foram estatisticamente diferentes. Em comparação com controles saudáveis, os parâmetros do sêmen convencional e o sDFI de MTX-starters não foram estatisticamente diferentes. Esses dados foram corroborados pelo acúmulo marginal de MTX-PGs em espermatozoides, consistente com a atividade enzimática muito baixa de FPGS associada à expressão de uma variante alternativa de *splicing* de FPGS.

Portanto o tratamento com MTX não parece estar associado à toxicidade testicular, consistente com a baixíssima concentração de MTX-PG intracelular. Logo a terapia com MTX pode ser iniciada ou continuada com segurança em homens e com desejo de ser pai.

Perez-Garcia LF, Röder E, Krijthe BP, Kranenburg-van Koppen LJ, van Adrichem R, Zirkzee E, *et al.*

Is methotrexate safe for men with an immune-mediated inflammatory disease and an active desire to become a father? Results of a prospective cohort study (iFAME-MTX).

Ann Rheum Dis. 2023 Aug;82(8):1068-1075.



Biomarcadores de colágeno na diferenciação de pacientes com psoríase de artrite psoriásica

O objetivo deste estudo foi investigar se biomarcadores de colágeno eram capazes de diferenciar pacientes com: psoríase cutânea (PsC), artrite psoriásica (APs) e doadores saudáveis. Foram utilizados 41 doadores saudáveis, 30 pacientes com PsC e 30 pacientes com APs. A remodelação do colágeno foi medida usando imunoenaios ELISA que detectam os biomarcadores anabólicos sorológicos que quantificam a formação de colágeno tipo I, III e IV (PRO-C1, PRO-C3 e PRO-C4, respectivamente) e os biomarcadores catabólicos que medem a degradação do tipo I, II, Colágenos III, IV e X (C1M, C2M, C3M, C4M e C10C respectivamente). Pacientes com PsC e PsA apresentaram níveis mais baixos de PRO-C1 e C3M em comparação com controles saudáveis ($p < 0,05$ – $p < 0,0001$), além disso C1M foi maior em APs em comparação com controles

saudáveis ($p < 0,0001$) e C2M foi elevado em PsC e APs em comparação com controles saudáveis ($p = 0,0002$ e $p = 0,0004$ respectivamente), refletindo alterações nos tecidos. Além disso, C1M foi capaz de separar entre pacientes com PsC e APs com uma área sobre a curva ROC = 0.664, indicando que esse biomarcador pode ser um biomarcador de envolvimento articular. Este trabalho forneceu evidências de que os biomarcadores séricos de colágeno estão desregulados em PsC e APs, em comparação com controles saudáveis. C1M foi capaz de diferenciar pacientes com PsC de APs e pode ser um potencial biomarcador de envolvimento musculoesquelético inflamatório sistêmico.

Nielsen SH, Magee C, Groen SS, Sinkevičiūtė D, Bay-Jensen AC, Karsdal MA, *et al.*

Differentiating patients with psoriasis from psoriatic arthritis using collagen biomarkers.

Clin Exp Rheumatol 2023 Mar;41(3):574-580.



Naltrexona em baixas doses no tratamento da dor em pacientes com fibromialgia: um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado

A fibromialgia (FM) é uma condição fluante de dor nociplástica crônica. Estudos preliminares indicaram que baixas doses de naltrexona (LDN) – 1 a 5 mg/dia (um antagonista do receptor μ -opioide), têm potencial analgésico e anti-inflamatório, e vêm sendo cada vez mais utilizadas de forma *off-label* em FM e outras condições de dor crônica, tendo o seu uso justificado por um suposto componente neuroinflamatório significativo. Esse estudo teve como objetivos examinar se a LDN está associada à eficácia analgésica em comparação com o controle no tratamento de pacientes com FM; verificar a eficácia analgésica da LDN em um modelo experimental de dor em pacientes com FM, avaliando a competência das vias inibitórias descendentes em comparação com controles e por fim, examinar a farmacocinética da LDN. Esse foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e dividido em três fases. A primeira fase incluiu a avaliação basal (dias -03 a 01) e um período de tratamento (dias 01 a 21), a segunda fase um período de washout (dias 22–32) e a terceira fase uma avaliação basal seguida por um período de tratamento (dias 33–56) para os pacientes que receberam placebo na fase inicial, e vice-versa. O tratamento foi feito com LDN 4,5 mg ou placebo inativo administrado por via oral uma vez ao dia. Os desfechos primários foram os escores revisados do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQR) e os índices somados da intensidade da dor (SPIR). No total foram incluídos no estudo 58 pacientes (52 terminaram o estudo), com FM pelos critérios ACR 2011, ≥ 18 anos, mulheres na pré-menopausa (em uso de contraceptivos ou esterilizadas), e encaminhados para tratamento multidisciplinar de dor, no período de maio/2016



a dezembro/2019. Neste estudo não houve diferença nos escores basais e de desfecho do FIQR comparando LDN e placebo (ES = 0,15, IC = -6,72 a 2,15; $P = 0,30$), nem mesmo no SPIR (ES de 0,13 e IC de -2,17 a 0,92; $P = 0,4$). Não houve diferença estatística nos desfechos secundários como áreas de hiperalgesia, alodinia, limiar de dor por pressão, modulação condicionada da dor ou entre os questionários aplicados. As concentrações plasmáticas de naltrexona e 6β -naltrexol no primeiro dia de tratamento mostraram uma rápida taxa de absorção de naltrexona e uma rápida conversão para 6β -naltrexol para todos os pacientes com FM. Portanto, conclui-se que os dados do desfecho não indicaram eficácia analgésica ou melhora no escore de função física relacionado ao tratamento.

Kirsten B, Jensen LM, Andresen TG; Skovbjerg L, Johansen TSD, Schmedes AV, *et al.*

Low-dose naltrexone for treatment of pain in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study.

PAIN Reports 8(4):p e1080, July/August 2023.

