



RADAR

Nº 30 • ANO 6
dezembro 2023

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA



Sociedade Brasileira de
Reumatologia

EDITORIAL

Reflexões e avanços em Reumatologia

À medida que o ano se encerra, temos a oportunidade de refletir sobre os avanços significativos e os persistentes desafios que enfrentamos em nossa prática diária. Essa edição do Radar SBR vem não só para trazer alguns dados de progressos científicos, mas também para nos lembrar que há imensa desigualdade de acesso a recursos para as pesquisas e aos serviços de saúde entre os países, e o que gostaríamos é que esses avanços pudessem ser melhor distribuídos globalmente para aliviar o fardo das doenças reumáticas.

Neste ano, discutimos em várias oportunidades os estudos que aprofundam nossa compreensão do lúpus eritematoso sistêmico e suas complicações. Foi por isso que trouxemos um estudo interessante sobre o dano microvascular de retina em pacientes com a doença, destacando a importância da vigilância cardiovascular nestes pacientes. Este *insight* é um lembrete de que, embora tenhamos feito progressos substanciais no tratamento do LES, ainda há um longo caminho a percorrer em termos de prevenção e gestão das suas comorbidades. Outro estudo abordado é o que avaliou o papel do metotrexato no tratamento da osteoartrite de mãos, uma condição desafiadora no dia a dia de todo Reumatologista. Além disso, estudos sobre os efeitos dos inibidores da bomba de prótons e dos inibidores do SGLT2 no cenário da osteoporose chamam a atenção para a complexidade do manejo de comorbidades em pacientes idosos com essa condição.

A equipe do Radar SBR deseja a todos um Feliz Natal e um 2024 próspero e de muita saúde e paz.

Felipe Grizzo
Danieli Andrade
Rafaela Gonçalves
Thauana Oliveira



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

Felipe Grizzo

Danieli Andrade

Rafaela Gonçalves

Thauana 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



Dano microvascular de retina em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: um marcador de aterosclerose subclínica?

Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentam maior risco cardiovascular secundário a aterosclerose precoce em comparação a controles saudáveis. Esse estudo se propôs a avaliar o dano microvascular na retina como um marcador de envolvimento vascular sistêmico no LES por meio de angiotomografia de coerência ótica (aOCTA).

A aOCTA tem sido utilizada para avaliação microvascular precoce em pacientes com diabetes, hipertensão arterial (HAS) e síndrome antifosfolípide. A aOCTA já demonstrou que pacientes com diabetes e HAS apresentam alterações retinianas que se correlacionam com aumento no IMT (espessamento médio-intimal). Do mesmo modo, a presença de alterações vasculares observadas em pacientes com nefrite lúpica se correlacionou com as alterações retinianas detectadas por aOCTA.

Esse foi um estudo transversal que avaliou 43 pacientes (86 olhos) com LES (18-80 anos) e 34 controles saudáveis (68 olhos), de um único centro em Roma, por meio dos *guidelines* do Colégio Americano de Cardiologia (ACC) e *American Heart Association* (AHA), tendo também aplicado o escore de Framingham e QRESEARCH *risk estimator* V3 (QRISK3), bem como o índice de dano no LES (SLICC-DI). Foram excluídos os pacientes com outras doenças reumatológicas, alterações retinianas relacionadas ao uso de antimaláricos, qualquer doença primária retiniana, história de trauma ou cirurgia ocular, pacientes com doenças prévias cardiovasculares, diabetes e hipertensão descontrolada, e com acuidade visual corrigida <0.5 , logaritmo da menor distância angular (LogMAR).

A avaliação estatística foi feita usando: Pearson/Spearman, t-teste/ Mann-Whitney ou X^2 . As



variáveis significantes na análise univariada foram testadas em um modelo de regressão multivariado ajustado para sexo e idade.

Os pacientes com LES tinham tempo médio de seguimento de 193.9 ± 135.3 meses, SLEDAI-2K de 2.7 ± 2.4 anos e SLICC-DI de 1.4 ± 1.4 . Dezesesseis (38.4%) pacientes apresentavam anticorpos antifosfolípidos, 33 (76.7%) dos pacientes estavam em uso de hidroxiquina, 22 (51%) com dose de predisona $>5\text{mg}/\text{dia}$, 28 (65%) em uso de imunossupressão e 6 (14%) usando biológicos.

Adicionalmente, 12 (27.9%) pacientes com LES apresentavam retinopatia lúpica, sendo 2 deles com estágio avançado. Na análise univariada, os pacientes com LES apresentaram menores densidades vasculares retinianas superficial e profunda ($p<0.001$ e $p=0.046$), bem como maiores níveis de triglicérides ($p=0.019$), índice triglicéride/glicose ($p=0.035$), ACC/AHA ($p=0.001$), SLICC ($p=0.006$) e de apolipoproteína B ($p=0.021$), com correlação positiva para sexo feminino ($p=0.029$). A análise multivariada confirmou que o QRISK3 ($p=0.049$) e o (IMT)($p=0.039$) foram fatores independentes de risco para uma densidade vascular reduzida na retina.

Pacientes com LES, portanto, apresentaram densidade vascular retiniana reduzida e aumento nos fatores de risco cardiovasculares comparados aos controles. O escore de risco QRISK3 e o IMT foram fatores de risco independentes para avaliação de dano vascular na retina. E dessa forma, a aOCTA é um exame não invasivo que pode ajudar na avaliação cardiovascular desses pacientes. O índice triglicéride/glicose também pa-

rece ser um biomarcador para avaliação de risco vascular devendo ser validado em outras coortes.

Ferrigno S, Conigliaro P, Rizza S, Longo S, Nesi C, Carlucci F, *et al.*

Relationship between retinal microvascular impairment and subclinical atherosclerosis in SLE.

Lupus Sci Med. 2023 Oct;10(2):e000977.

‘Uma mão sozinha não pode amarrar um feixe’: a busca pela equidade global na pesquisa

Um dos temas que tem cada vez mais ganhado protagonismo em inúmeras especialidades médicas é a falta de equidade no acesso à saúde em inúmeras regiões do globo. Nesse último ACR em San Diego, houve vários fóruns de discussão abordando esse tema e cobrando das autoridades de saúde, medidas práticas e objetivas para promover a mudança necessária desse cenário.

Esse artigo publicado no NEJM abordou o tema trazendo dados objetivos sobre os fatores que contribuem para a falta de equidade na pesquisa em âmbito global. Os autores citam claramente que recursos acadêmicos e econômicos favorecem de forma importante países como os EUA e países europeus. São os pesquisadores do hemisfério norte que determinam os rumos das pesquisas e quais são as questões que serão respondidas.

Apesar desse modelo ter permitido inúmeros avanços na pesquisa, a falta de equidade não deixa que a pesquisa atinja seu potencial pleno. Para isso as parcerias precisam ser revistas, incluindo como os pesquisadores principais são nomeados. Agências financiadoras como o *National Institutes of Health* (NIH) podem desempenhar um papel importante na busca pela equidade. O NIH é a maior agência fomentadora

do mundo com investimento anual de 32 bilhões de dólares e lançou o projeto: *Harnessing Data Science for Health Discovery and Innovation in Africa* (DS-I África) em 2021, buscando a criação de uma rede de cientistas com suporte tecnológico que possa definir as questões que devam ser endereçadas na África.

Um dos componentes da pesquisa que muitas vezes não é lembrado são os custos indiretos (IDC). São os IDC que provêm dinheiro para a construção da infraestrutura necessária para pesquisa. As instituições americanas geralmente negociam com o NIH os valores de IDC, que geralmente giram em torno de 15 a 97% dos custos diretos da pesquisa e incluem o pagamento dos participantes da pesquisa. O IDC definido para instituições fora dos EUA é fixo em 8%.

O NIH liberou mais que 108 milhões de euros através de 305 *grants* em todo o globo ao longo do ano de 2022, sendo que o Brasil recebeu um valor total de 3.948.065 de dólares em 9 projetos contemplados. Dos 108 milhões de dólares, 9 milhões foram destinados aos IDC. Se o valor do IDC fosse igualitário, as instituições fora dos EUA teriam recebido 61 milhões. Essa disparidade nos valores não é justificada. Os IDC precisam estar relacionados às necessidades institucionais, e não à localização geográfica.

O valor do IDC mais baixo fora dos EUA poderia ser justificado se os gastos fossem mais baratos, mas esse não é o caso, já que apesar dos salários serem mais baixos, a infraestrutura necessária para pesquisa é subdesenvolvida e com mais alto custo de manutenção do que no hemisfério norte. Gastos com viagem, por exemplo, são muito mais caros e a maioria dos custos está sujeita a flutuação do câmbio do dólar.

Apesar de existirem *grants* específicos provenientes do NIH para diversas melhorias técnicas e estruturais como o D43 e o G11, eles não compensam a discrepância entre os valores dos IDC. Uma das ideias é que esses custos poderiam cobrir a capacitação de laboratórios locais

no processamento das suas próprias amostras, ao invés de gastarem elevados valores em gelo seco e *couriers* especializados para o envio de amostras para o hemisfério norte. Além da redução dos custos, essa medida permitiria a capacitação dos centros de pesquisa.

Outra questão que merece ser lembrada é como os IDC poderiam colaborar no desenvolvimento da carreira dos pesquisadores, que muitas vezes necessitam dividir o tempo que poderia ser dedicado exclusivamente à pesquisa, com funções administrativas institucionais.

Em 2017, os efeitos dos investimentos extramuros do NIH permitiram aos EUA um retorno de 68.8 bilhões de dólares, que incluem empregos e serviços relacionados à pesquisa. Não se sabe se o mesmo efeito acontece nos projetos patrocinados pelo NIH fora dos EUA, e isso merece ser estudado. Outras áreas de pesquisa localizadas no hemisfério sul já demonstraram retorno dos investimentos possibilitando a criação de infraestrutura para realização de *Trials* clínicos, prevenção e tratamento de doenças mais prevalentes nas populações mais pobres.

Essa vertente de desenvolvimento aumenta a chance de melhorias na pesquisa humana de uma maneira geral, como foi visto na pandemia de COVID. Se o centro de uma endemia, por exemplo, está devidamente estruturado do ponto de vista laboratorial e de tratamento, há menores chances de disseminação das doenças para outras regiões do globo.

A atualização dos valores do IDC pode representar uma oportunidade única para o avanço da pesquisa pelos inúmeros cientistas talentosos distribuídos ao redor do mundo.

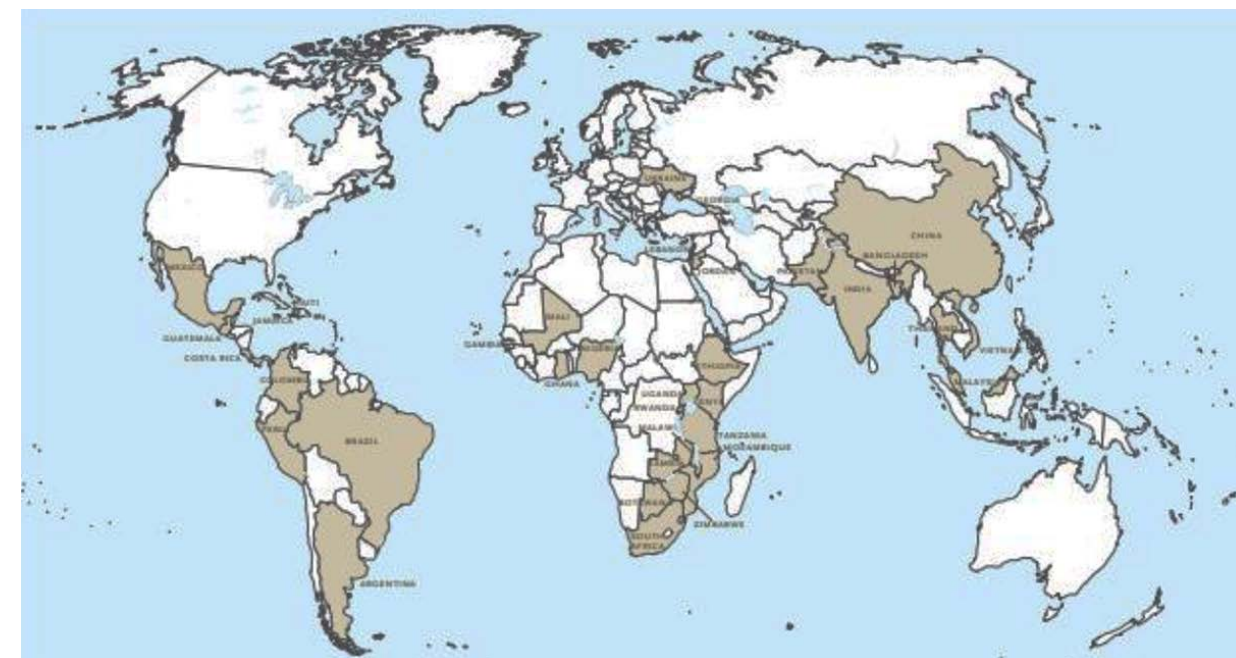
Cada vez mais iremos ouvir falar de equidade na saúde e em breve devemos estar preparados para incorporar nos nossos prontuários as métricas de equidade que já estão sendo utilizadas em algumas instituições americanas, como é o caso do *Hospital for Special Surgery*, situado em Nova Iorque.

Haberer JE, Boum Y 2nd.

Behind-the-Scenes Investment for Equity in Global Health Research.

N Engl J Med. 2023 Feb 2;388(5):387-390.

Países com baixa e média renda que receberam suporte do NIH no ano fiscal de 2022.



Jessica E Haberer, Yap Boum 2nd. *N Engl J Med.* 2023;388:387-390. doi: 10.1056/NEJMp2213809.

Associação entre inibidores da bomba de prótons e hiperparatireoidismo: um mecanismo potencial para aumento de fratura - resultados de um grande estudo de coorte observacional

Nos últimos anos, tem sido dada maior atenção aos potenciais efeitos adversos do uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs). Em todo o mundo, estão entre os medicamentos mais prescritos, além de estarem disponíveis no balcão das farmácias. São usados para suprimir o ácido gástrico, mas frequentemente são prescritos para indicações duvidosas e muitas vezes os pacientes continuam o uso por mais tempo do que o necessário. O uso de IBPs é especialmente comum em idosos e contribui para a polifarmácia. A ligação entre essa classe de medicamentos e o risco de fraturas já foi amplamente descrito. Uma meta-análise de 33 estudos reunindo dados de 2.714.502 indivíduos mostrou um risco aumentado de 28% de fratura em usuários de IBPs em comparação com não usuários.

O TUDA (*Trinity-Ulster-Department of Agriculture*) é um grande estudo transversal com 5.186 idosos irlandeses residentes na comunidade, com idade ≥ 60 anos e sem diagnóstico de demência. Os participantes foram recrutados entre 2008 e 2012. Para os propósitos desta investigação, pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 30 ml/min e cálcio sérico $> 2,5$ mmol/l (> 10 mg/dL) foram excluídos para evitar possíveis casos de hiperparatireoidismo devido a doença renal crônica e hiperparatireoidismo primário. Também foram excluídos pacientes em uso de denosumabe ou teriparatida e aqueles em uso de formas ativas de vitamina D (alfacalcidol ou calcitriol). O hiperparatireoidismo foi definido como PTH > 65 pg/ml. Modelos de regressão logística multivariada foram utilizados para avaliar a relação entre o uso de IBPs e o hiperparatireoidismo secundário.

Um total de 4.139 participantes participaram da análise final. Destes, 1.621 (39,2%) estavam em suplementação de cálcio. O uso de IBP foi identificado em 41,4% dos usuários de suplementos de cálcio e em 35,4% dos não usuários, sendo que a grande maioria dos 2 grupos (98%) estava tomando o IBP por ≥ 6 meses. Pacientes que utilizavam IBPs tiveram níveis menores de cálcio e 25-OH-vitamina D séricos. Em relação ao hiperparatireoidismo, foi mais frequente em usuários de IBPs *versus* não usuários (17,8 vs 11,0%, $p < 0,001$), incluindo aqueles que tomavam suplementos de cálcio (13,9 vs 7,1%, $p < 0,0001$) e os que não tomavam (20,7 vs 13,4%, $p < 0,0001$). Após ajustes para regressão em diversos modelos, o hiperparatireoidismo permaneceu significativo na população que utilizava suplementos de cálcio, havendo um risco 56% maior. Não houve diferença no risco entre usuários de IBPs em altas e baixas doses. Nos dois grupos, a ingestão média de laticínios foi baixa, o que pode explicar uma relação menos significativa naqueles que não tomavam suplementos de cálcio.

Neste estudo com mais de 4.000 idosos, o uso de IBPs foi associado a um risco aumentado de hiperparatireoidismo. Os IBPs podem reduzir a absorção de cálcio do intestino, o que pode resultar em um aumento compensatório do paratormônio, e este poderia ser um possível mecanismo que explicaria um maior risco de fratura entre os usuários dessa classe de medicamentos.

Fitzpatrick D, Lannon R, Laird E, Ward M, Hoey L, Hughes CF, *et al.*

The association between proton pump inhibitors and hyperparathyroidism: a potential mechanism for increased fracture-results of a large observational cohort study.

Osteoporos Int. 2023 Nov;34(11):1917-1926.



Efeito dos inibidores do SGLT2 nas fraturas, na densidade mineral óssea e nos marcadores de metabolismo ósseo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática e meta análise

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (iSGLT2) atuam bloqueando a reabsorção de glicose e sódio nos túbulos renais proximais, resultando em glicosúria e redução dos níveis glicêmicos. Além disso, eles melhoram a pressão arterial, reduzem o peso corporal e têm ações cardíaca e nefro protetoras. Os principais representantes são a dapagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina, empagliflozina e ipragliflozina.

Apesar de todos os benefícios, algumas reações adversas já foram descritas, tais como infecções fúngicas genitais e um risco aumentado de infecção do trato urinário. Também existe preocupação em relação ao metabolismo ósseo devido ao potencial aumento da excreção urinária de cálcio e fósforo e consequente elevação nos níveis de hormônio da paratireóide (PTH).

Este artigo compreende três meta-análises

que investigaram o efeito dos iSGLT2 sobre a incidência de fraturas osteoporóticas, mudanças na densidade mineral óssea (DMO) e nos marcadores do metabolismo ósseo em um total de 20 ensaios clínicos controlados e randomizados (RCTs), abrangendo 12.764 participantes. Em resumo, foram encontrados os seguintes resultados:

Efeito sobre fraturas: Incluiu 17 RCTs com $n=11.828$, havendo ocorrência de 304 fraturas, com taxas de incidência de 2,8% no grupo iSGLT2 e 2,2% no grupo placebo, sem diferença estatística entre os grupos (RR geral 1,21, IC 95% [0,95, 1,54]).

Efeito sobre a densidade mineral óssea (DMO): Incluiu 4 RCTs com $n=3594$, não havendo diferenças significativas na DMO entre pacientes tratados com iSGLT2 vs placebo.

Marcadores do metabolismo ósseo: Incluiu 5 RCTs com um total de 1.648 participantes, com 1.344 avaliações de CTX, 1.358 de PINP, 1.341 de

PTH, 1.039 de cálcio e 1.317 de fosfato. A análise não revelou diferença significativa entre usuários de iSGLT2 e o grupo placebo.

Em conclusão, esta meta-análise mostrou que os iSGLT2 não estão significativamente associados a um aumento risco de fraturas osteoporóticas, alterações na DMO ou nos marcadores de metabolismo ósseo, entretanto, algumas limitações foram relatadas, especialmente o curto período de acompanhamento da maioria dos estudos, resultando em baixa ocorrência de fraturas, bem como a grande heterogeneidade entre os trabalhos. Estudos maiores e desenhados especificamente para avaliação de fraturas como desfecho primário são necessários para conclusões mais fidedignas.

Wang X, Zhang F, Zhang Y, Zhang J, Sheng Y, Wang W, et al.
Effect of SGLT2 inhibitors on fractures, BMD, and bone metabolism markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.
Osteoporos Int. 2023 Dec;34(12):2013-2025.

Novas definições CDAI e SDAI para atividade de doença na artrite reumatoide

Esse estudo teve como objetivo desenvolver e validar definições para *flares* da artrite reumatoide (AR) com base nos índices quantitativos de atividade clínica e simplificada da doença (SDAI e CDAI).

Foram analisados 4.256 cursos de tratamento do registro norueguês (NOR-DMARD) e 2.557 da coorte de AR de Viena. As definições foram então validadas externamente e testadas quanto ao seu desempenho na validade longitudinal, de conteúdo, de face e de construto.

Os valores encontrados para a definição de flare foram um aumento de 4,7 e 4,5 pontos no SDAI e CDAI, respectivamente.

As definições tiveram um bom desempenho nas coortes de teste e validação externa e mostraram validade clínica e de construção, uma vez que as crises impactam significativamente no aspecto funcional (*flare vs no-flare* +0,43; $p < 0,001$) quanto estrutural (Δ Sharp Score modificado 43% maior após o surto; $p < 0,001$) refletindo um agravamento consistente em todos os conjuntos básicos de doenças, tanto os relatados pelo paciente quanto os objetivamente avaliados. Essas definições podem ser úteis tanto na prática clínica quanto nos estudos de tratamento da artrite reumatoide.

Konzett V, Kerschbaumer A, Smolen JS, Kristianslund EK, Provan SA, Kvien TK, et al.
Definition of rheumatoid arthritis flare based on SDAI and CDAI. *Ann Rheum Dis.* 2023 Oct 27;ard-2023-224742.
Epub ahead of print.



Metotrexato para o tratamento da osteoartrite de mãos com sinovite: qualquer auxílio é valioso, ainda que longe do maravilhoso

A osteoartrite das mãos com sinovite é um fenótipo inflamatório comum associado a dor. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança do metotrexato, em 6 meses, em participantes com osteoartrite e sinovite nas mãos.

Foi um estudo multicêntrico na Austrália, de grupos paralelos, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, tendo os participantes idade entre 40 e 75 anos e apresentando osteoartrite das mãos (grau de Kellgren e Lawrence ≥ 2 em pelo menos uma articulação) e sinovite detectada por ressonância magnética de grau 1 ou superior.

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) usando randomização em bloco,

estratificados por local de estudo e sexo autorreferido, para receber metotrexato 20 mg ou placebo idêntico por **via oral** uma vez por semana durante 6 meses. O resultado primário foi a redução da dor (medida com uma escala visual analógica de 100 mm; VAS) na mão aos 6 meses de tratamento. Os resultados de segurança foram avaliados em todos os participantes.

Entre 22 de novembro de 2017 e 8 de novembro de 2021, dos 202 participantes que foram avaliados quanto à elegibilidade, 97 (48%) foram designados aleatoriamente para receber metotrexato ($n=50$) ou placebo ($n=47$). 68 (70%) dos 97 participantes eram do sexo feminino e 29 (30%) do sexo masculino. 42 (84%) dos 50 participantes no grupo do metotrexato e 40 (85%) dos 47 no grupo do placebo forneceram dados de resultados primários. A alteração média no VAS dor aos 6 meses foi de $-15,2$ mm (DP 24,0) no grupo do metotrexato e $-7,7$ mm (25,3) no grupo do placebo, com uma diferença média entre os grupos de $-9,9$ (IC 95% $-19,3$ a $-0,6$; $p=0,037$) e um tamanho de efeito (diferença média padronizada) de 0,45 (0,03 a 0,87). Eventos adversos ocorreram em 31 (62%) dos 50 participantes do grupo metotrexato e 28 (60%) dos 47 participantes do grupo placebo.

O tratamento da osteoartrite com sinovite das mãos utilizando 20 mg de metotrexato durante 6 meses teve um efeito moderado na redução de dor, mas potencialmente significativo do ponto de vista clínico. Esse foi um estudo de prova de conceito de que o metotrexato pode ter um papel no tratamento da osteoartrite das mãos com um fenótipo inflamatório.

Wang Y, Jones G, Keen HI, Hill CL, Wluka AE, Kasza J, et al.
Methotrexate to treat hand osteoarthritis with synovitis (METHODS): an Australian, multisite, parallel-group, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.
Lancet. 2023 Nov 11;402(10414):1764-1772.



Sociedade Brasileira de
Reumatologia

www.reumatologia.org.br