



RADAR



Nº 7 • ANO 2
jan/fev/mar 2018

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA

Sociedade Brasileira de
Reumatologia

EDITORIAL



2018: um ano cheio de muita expectativa

O ano recém iniciado merece o crédito e o otimismo de quem acredita que dias melhores virão. De fato, iniciamos o ano de 2018 e podemos sentir na nossa atividade profissional um cheiro de expectativa. Embalados por dados positivos da economia e a necessidade premente de reformas, o ano traz a expectativa de que tenhamos todos um período produtivo.

Com essa expectativa o RADAR SBR mantém o compromisso de trazer à atenção dos colegas reumatologistas os destaques da literatura médica especializada que merecem o devido reparo e que não devem ser negligenciados. O objetivo explícito de mais uma edição é despertar no reumatologista brasileiro a necessidade de atualização permanente como forma de prestar sempre o melhor serviço aos nossos pacientes.

Que tenhamos todos um ano de muito trabalho e sucesso.

Charles Heldan de Moura Castro
Edgard Torres dos Reis Neto
Thauana Luiza de Oliveira



Sociedade Brasileira de Reumatologia

Diretoria Executiva da SBR

Gestão 2016-2018

Presidente

Georges Basile Christopoulos

Secretária geral

Maria Amazile Ferreira Toscano

1º Secretário

Cleandro Pires de Albuquerque

2ª Secretária

Lilian David de Azevedo Valadares

Tesoureiro

Roberto Cordeiro de Andrade Teixeira

Vice-tesoureiro

Roberto Calil

Diretor Científico

José Tupinambá Souza Vasconcelos

Ouvidor

Fernando Neubarth

Presidente Eleito

José Roberto Provenza

RADAR SBR

Coordenação editorial

Charles Heldan de Moura Castro, CRM SP 76801

Edgard Torres dos Reis Neto, CRM SP 114511

Thauana Luiza de Oliveira, CRM SP 152304

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



Representante junto à Panlar

Adil Muhib Samara – SP

Antonio Carlos Ximenes – GO

Maria Amazile Ferreira Toscano – SC

Representante junto ao Ministério da Saúde

Ana Patrícia de Paula – DF

Mário Soares Ferreira – DF

Representante junto à AMB

Eduardo de Souza Meirelles – SP

Ivone Minhoto Meinão – SP

Hellen Mary da Silveira de Carvalho - DF

O desafio do diagnóstico diferencial entre fibromialgia e polientesite como causas de dor crônica em nossa prática

Uma das grandes dificuldades em nossa prática como reumatologistas é afirmar seguramente que um paciente apresenta fibromialgia, uma vez que esse é um diagnóstico de exclusão. Pacientes com múltiplas entesites, muita vezes inacessíveis diretamente por meio do exame físico, podem se apresentar com dor crônica difusa. Ademais, a êntese pode ser sítio de inflamação por sobrecarga mecânica, levando a alterações degenerativas, e muitas vezes nem mesmo os métodos de imagem como a ultrassonografia e a ressonância nuclear magnética são capazes de diferenciar quadros mecânicos daqueles inflamatórios associados a doenças reumatológicas. Isso é particularmente desafiador no subtipo de artrite psoriásica que cursa exclusivamente com entesite, sem artrite. Além disso, nem sempre há elevação de reagentes de fase aguda quando apenas a êntese é acometida. Para tornar tudo ainda mais desafiador, os pacientes já com diagnóstico de artrite psoriásica podem evoluir com sensibilização central e apresentar a fibromialgia como sobreposição.

Uma dica que pode sugerir múltiplas entesites como causa de dor em detrimento de fibromialgia é a presença de rigidez matinal prolongada e uma boa resposta a um curso de glicocorticoide. Em contrapartida, sintomas somatoformes adicionais falam mais a favor de fibromialgia como causa de dor. Os pacientes com fibromialgia tendem a ter dor não apenas em pontos específicos, mas em localizações que também não são sítios de ênteses, além de frequentemente cursarem com fadiga e sono não reparador.

Ainda que não estejam sempre alterados, reagentes de fase aguda elevados sem outra explicação podem ser um alerta para um possível espondiloartrite.

Em alguns casos pode-se empregar métodos de imagem, particularmente a ultrassonografia. Um maior número de sítios envolvidos e *power doppler* positivo podem indicar um diagnóstico de espondiloartrite em detrimento de fibromialgia. Contudo, sempre se deve levar em consideração a idade e peso como fatores de risco para o aparecimento de entesopatias.

Uma vez que os imunossuppressores sintéticos apresentam reduzida eficácia no tratamento da entesite, a falta de resposta a essas medicações não nos ajuda no diagnóstico diferencial. Em contrapartida, se um paciente com artrite psoriásica já em tratamento com biológicos mantém dor difusa, deve-se considerar a possibilidade de fibromialgia associada como causa de dor, uma vez que os estudos com anti-TNF e com secuquinumabe e uestequinumabe evidenciam excelente resposta no tratamento da entesite periférica.

Já que não dispomos de um biomarcador e que os métodos de imagem podem não apresentar sensibilidade e especificidade suficientes para a diferenciação de ambas as causas de dor, o nosso raciocínio clínico, levando em consideração a avaliação global dos fatores de risco, exame físico, resultados de exames laboratoriais e métodos de imagem, eventualmente submetendo o paciente a uma prova terapêutica, é ainda a ferramenta mais útil para lidarmos com a incerteza.

Marchesoni A., De Marco G., Mesashli M., et al.

THE PROBLEM IN DIFFERENTIATION BETWEEN PSORIATIC-RELATED POLYENTHESITIS AND FIBROMYALGIA.

Rheumatology (Oxford). 2018; 57(1):32-40.



Avaliação do risco de demência em relação aos níveis de ácido úrico: buscando o equilíbrio

Recentes consensos para o tratamento da gota têm estabelecido como alvo terapêutico manter os níveis de ácido úrico abaixo de 6 mg/dL e, em alguns cenários, até 5 mg/dL. Contudo, há uma preocupação com os possíveis efeitos dessa estratégia sobre a cognição, uma vez que o ácido úrico parece ter propriedades antioxidantes e neuroprotetoras. Alguns estudos evidenciaram aumento do risco de doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica em pacientes com níveis muito reduzidos de ácido úrico. Da mesma forma, o risco de demência do tipo Alzheimer foi inversamente associado aos níveis de ácido úrico e gota, sendo a associação de outros subtipos de demência, como a vascular, menos convincente. Em contrapartida, considerando-se a associação deletéria do ácido úrico com o risco cardiovascular, especula-se que níveis aumentados desse analito possam contribuir indiretamente para a demência por meio da elevação do risco de doença cerebrovascular.

O objetivo do estudo em destaque foi investigar a incidência de demência e as características da ressonância nuclear magnética cerebral em uma coorte francesa de 4.931 idosos não institucionalizados, a *The Three-City Dijon Study* (3C-Dijon). Além de avaliação cognitiva e exames laboratoriais periódicos, 1.588 idosos com menos de 80 anos submeteram-se à realização de RNM cerebral. Como critério de inclusão, o paciente não podia estar em uso de hipouricemiantes ou apresentar o diagnóstico de demência no momento de inclusão no estudo, que acompanhou os idosos por 12 anos.

Os níveis médios de ácido úrico foram de 4,5 mg/dl e ao longo do seguimento, 110 participantes (8,2/1000 pessoas-ano) evoluíram com quadro demencial diagnosticado por neuropsicólogos e neurologistas. Houve 76 casos (69,1%) de demência tipo Alzheimer e 20 outros (18,2%) de demência vascular ou mista.

O risco de demência foi maior entre os pacientes com valores de ácido úrico acima de 5,75 mg/dL para os homens e 4,86 mg/dL para as mulheres (HR=1.90) (95% intervalo de confiança 1.10 a 3.29), p=0.008 em comparação com os níveis abaixo de 4,37 mg/dl e 3,51 mg/dL para homens e mulheres, respectivamente. Esse risco persistiu mesmo com ajustes para outros fatores de risco cardiovasculares e para o uso de medicações que pudessem afetar os níveis de ácido úrico, uso de anti-inflamatórios e marcadores inflamatórios. A associação entre demência e níveis de ácido úrico foi mais evidente nos casos de demência vascular e mista. Contudo, não houve associação entre os níveis de ácido úrico e alterações de doença cerebrovascular e volume do hipocampo avaliados pela RNM.

Os achados desse estudo parecem sugerir que os níveis mais elevados de ácido úrico possam associar-se a maior risco de demência vascular e mista. Por outro lado, esses

dados devem ser avaliados com cautela uma vez que o número de casos de demência foi pequeno e não foram realizadas medidas repetidas dos níveis de ácido úrico ao longo do tempo.

Latourte A., Soumaré A., Bardin T., *et al.*
URIC ACID AND INCIDENT DEMENTIA OVER 12 YEARS OF FOLLOW-UP: A POPULATION-BASED COHORT STUDY.
Ann Rheum Dis. 2018;77(3):328-335.

Nem tudo que brilha é espondiloartrite!

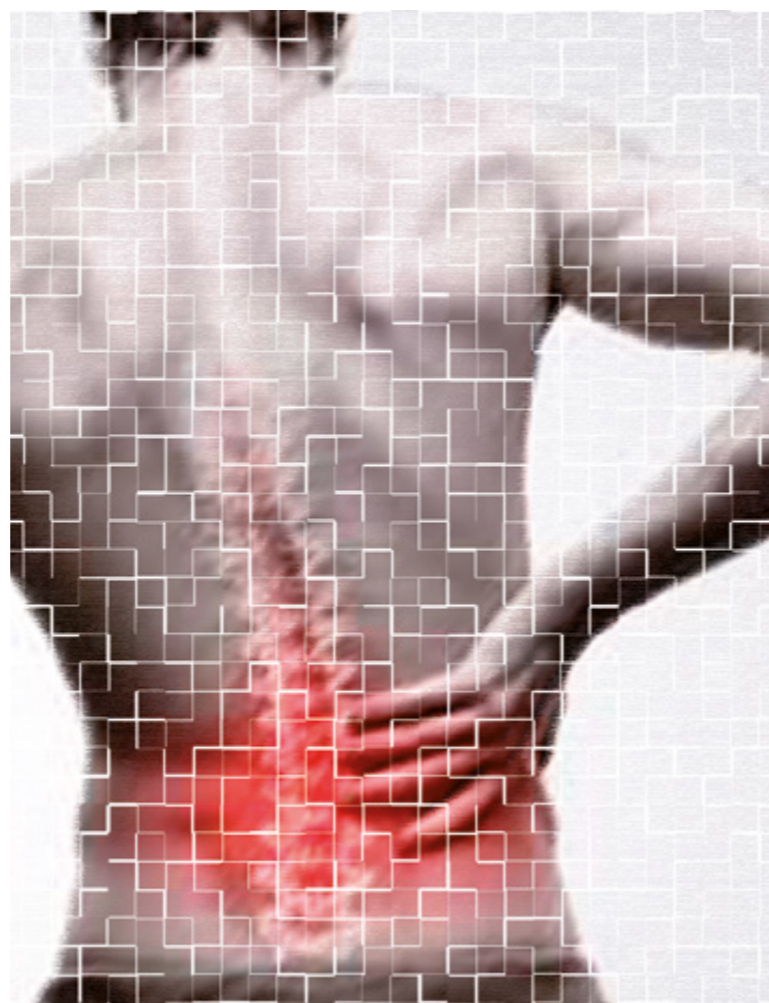
Estudo recentemente publicado no *Rheumatology* é mais um dado de alerta para nossa prática: indivíduos saudáveis podem apresentar edema medular ósseo (EMO) na ressonância nuclear magnética de articulações sacroilíacas (RNM SI). O achado reforça o conceito de que qualquer injúria, seja por trauma, infecção, fratura ou inflamação por entesite, podem se manifestar por esse tipo de lesão aguda.

Em estudo observacional de seis semanas de duração, jovens recrutas saudáveis, submetidos a um programa de treinamento físico diário e às mesmas condições ambientais foram avaliados. Vinte e dois recrutas submeteram-se à realização de RNM SI antes e após esse programa de treinamento físico. Foram obtidas imagens semicoronais ponderadas em T1 e STIR. A quantificação das lesões estruturais (esclerose subcondral, erosões, metaplasia gordurosa e anquilose) e do EMO foi realizada por meio do escore SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*), por três leitores cegos para o momento de realização dos exames. Nesse escore, a porção cartilaginosa da SI é dividida em quadrantes, sendo os resultados expressos em número médio de quadrantes acometidos por cada lesão.

A maioria dos participantes do estudo (n=19, 86%) eram homens, com média de idade de 25 anos. Ainda que a topografia das lesões não tenha sido descrita nesse estudo, 40,9% (n=9) dos recrutas apresentaram pelo menos uma lesão de EMO antes do treinamento físico e 50% (n=11; p=0,625) após. Cinco recrutas (22,7%) apresentaram RNM SI positiva segundo os critérios ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) no início do estudo, número que aumentou para 8 (36,4%) após o treinamento (p=0,375). Até mesmo lesões estruturais foram encontradas em três recrutas, mas em reduzido número de quadrantes e sem nenhuma anquilose.

Como anteriormente descrito, o estudo mostrou que indivíduos saudáveis podem apresentar EMO e até mesmo lesões estruturais na RNM SI. Não houve aumento do número de lesões após o estresse físico, mas é provável que os recrutas já estivessem envolvidos em programas de atividade física precedendo o estudo.

Recentemente, outro estudo avaliou RNM SI de esportis-



tas. Nesse caso foram avaliados corredores e jogadores de *hockey* e foi encontrando que 30%-50% desses indivíduos apresentavam pelo menos dois quadrantes com EMO localizados predominantemente em região ilíaca póstero-inferior e sacral ântero-superior.

Dessa forma, todo EMO e também as lesões estruturais em RNM SI devem ser interpretados levando-se em consideração a topografia, idade, peso e manifestações clínicas de espondiloartrite.

Varkas G., Hooge M., Renson T., *et al.*
EFFECT OF MECHANICAL STRESS ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE SACROILIAC JOINTS: ASSESSMENT OF MILITARY RECRUITS BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING STUDY.
Rheumatology (Oxford). 2018, 57(3):508-513.

Weber U, Jurik AG, Zejden A, *et al.*
BONE MARROW EDEMA IN SACROILIAC JOINTS OF YOUNG ATHLETES IS COMMON AND SHOWS MOST FREQUENTLY IN THE POSTERIOR LOWER ILIUM.
Presented at: 2017 ACR/ARHP Annual Meeting;
November 3-8, 2017; San Diego, CA. Abstract 1830.

Síndrome de ativação macrofágica em adultos: muito além da reumatologia pediátrica

A síndrome hemofagocítica foi inicialmente descrita em 1939. Em 1991 o nome linfocitose hemofagocítica foi proposto pelo Grupo de Estudos da Sociedade de Histiócitos. É uma condição clínico patológica caracterizada pelo aumento da proliferação e ativação benigna dos macrófagos com hemofagocitose através do sistema retículo endotelial. Pode ser primária, compreendendo um grupo de alterações genéticas que acomete principalmente crianças com menos de dois anos de idade, ou secundária (adquirida), decorrente de diversas condições, incluindo neoplasias, infecções, drogas e doenças autoimunes e inflamatórias. Aproximadamente 1/3 dos casos em adultos pode ter mais de uma causa subjacente. A forma secundária associada a doenças reumáticas é denominada de síndrome de ativação macrofágica (SAM).

Além de uma descrição breve e completa acerca da sua patogênese, recente artigo de revisão descreve suas principais manifestações clínicas, alterações laboratoriais e formas de tratamento. A identificação do fator desencadeante é de extrema importância para a estratégia de tratamento do paciente com SAM e deve ser alvo de busca ativa em todo paciente. Os principais sintomas são febre, hepatoesplenomegalia, citopenias, linfadenopatia, icterícia e sintomas neurológicos. Menos frequentemente, podem ocorrer erupção cutânea, envolvimento do trato gastrointestinal e acometimento renal. Pacientes adultos apresentam alta taxa de mortalidade.

O achado característico no mielograma ou biópsia de medula óssea é a presença de macrófagos fagocitando hemácias, alteração encontrada em 64% a 84% dos casos. A hemofagocitose pode ser vista também em linfonodos, fígado e baço.

Como algumas manifestações da SAM mimetizam características clínicas e laboratoriais de doenças autoimunes e neoplásicas, o primeiro desafio em um paciente com SAM é diferenciar se o quadro clínico é decorrente da própria SAM, ou, se advém de infecção grave, doença autoimune ou neoplasia associada à SAM.

A base para o tratamento da SAM requer uma abordagem simultânea baseada em medidas de suporte, identificação e eliminação do fator desencadeante responsável pela estimulação e ativação da resposta imune anormal e, supressão da resposta inflamatória com o uso de drogas imunossupressoras.

Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan VR.
MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN ADULTS: RECENT ADVANCES IN PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT.
Rheumatology 2018;
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/key006>

Transplante autólogo nas formas graves da esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica difusa é uma forma grave de apresentação da doença em que, apesar de avanços no tratamento nas últimas décadas, a mortalidade continua elevada. Com relação à doença pulmonar, a ciclofosfamida e o mico-fenolato ainda são as drogas de escolha no tratamento, muito embora estudos com drogas biológicas estejam em andamento. Estudos prévios com transplante de células tronco autólogo hematopoiético na esclerose sistêmica mostraram resultados promissores, embora ainda controversos em relação à durabilidade e segurança do procedimento.

Uma nova modalidade para o transplante foi recentemente avaliada em estudo multicêntrico. Nesse ensaio, o transplante com mieloablação com irradiação do corpo inteiro seguido por reconstituição com CD34+ autólogo foi comparado com o tratamento convencional com ciclofosfamida. Trinta e seis pacientes com esclerose sistêmica forma difusa grave com acometimento pulmonar ou renal pela doença receberam transplante de células tronco mieloablativo autólogo e 39 receberam ciclofosfamida. Após 54 meses de acompanhamento, houve melhora do escore global composto, menor progressão da doença naqueles submetidos ao transplante quando comparado ao tratamento com ciclofosfamida, além de menor necessidade de início de DMARD. A mortalidade no grupo do transplante foi de 3% em 54 meses e 6% em 72 meses, comparado com 0% no grupo ciclofosfamida.

O estudo aponta para uma nova alternativa de tratamento para as formas graves da esclerose sistêmica. Mais estudos multicêntricos são esperados para estabelecer a eficácia e segurança de tais estratégias.

Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L *et al.*
MYELOABLATIVE AUTOLOGOUS STEM-CELL TRANSPLANTATION FOR SEVERE SCLERODERMA.
N Engl J Med 2018; 378: 35-47.

Não basta tratar a doença, devemos ficar atentos às comorbidades na espondilite anquilosante

Pacientes com espondilite anquilosante apresentam uma série de comorbidades, tanto relacionadas a doença em si, que podem ser progressivas e irreversíveis, como também ao tratamento instituído, inclusive a toxicidade dos anti-inflamatórios não hormonais e aumento do risco de infecções ou de imunogenicidade pelos medicamentos biológicos.

Dada complexidade da doença, o manejo das comorbidades associadas e seu tratamento com base em alvo e metas tornaram-se fundamentais nos últimos anos. Para tal, faz-se necessário que sejam realizadas medidas para avalia-

ção de atividade de doença, capacidade funcional, qualidade de vida, presença de manifestações extra-articulares e monitoramento constante dos possíveis eventos adversos das medicações, com avaliação do perfil de risco individual para a medicação prescrita.

O tema foi revisitado em artigo na prestigiosa *Rheumatology*. Os riscos associados a espondilite anquilosante, suas comorbidades e seus tratamentos, bem como estratégias que podem ser usadas para minimizar estes riscos em pacientes com EpA são endereçados de forma muito didática.

Bergman M, Lundholm A.

MANAGING MORBIDITY AND TREATMENT-RELATED TOXICITY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS.

Rheumatology 2018; 57:419-28.

Novas estratégias biológicas para o manejo da osteoporose

Novos conhecimentos acerca dos mecanismos de reabsorção e formação óssea levaram ao desenvolvimento de terapias biológicas que modulam proteínas envolvidas nesses processos, tais como o ativador do receptor do ligante do fator nuclear κ B (RANKL) e a esclerostina. Tais estratégias terapêuticas estão revolucionando o tratamento da osteoporose. O papel da esclerostina no controle da homeostase óssea foi revelado quando mutações no gene que codificam esta proteína, o gene SOST, associaram-se com a esclerosteose, desordem esquelética generalizada caracterizada por crescimento ósseo excessivo e massa óssea extremamente alta. Resultados recentes de estudo clínico comparando um anticorpo monoclonal anti-esclerostina com o alendronato reforçam o potencial clínico dessa abordagem.

Até o presente momento, a maior parte dos agentes usados no tratamento da osteoporose tem por mecanismo a inibição da remodelação óssea, como é o caso dos bisfosfonatos e do inibidor do RANKL denosumabe. Alternativamente, a teriparatida, análogo sintético do hormônio da paratireóide (PTH) e, mais recentemente, o análogo da proteína relacionada ao PTH (PTHrp), abaloparatida têm sido utilizados como fármacos osteoanabólicos. Em contraste, o anticorpo monoclonal anti-esclerostina (romosozumabe) estimula potently a formação óssea, principalmente através de mecanismos baseados na modelação óssea, enquanto simultaneamente reduz a reabsorção óssea.

No estudo FRAME, que incluiu 7.180 mulheres na pós-menopausa com osteoporose, 1 ano de tratamento com romosozumabe aumentou a densidade mineral óssea (DMO) da coluna e do fêmur em 13,3% e 6,8%, respectivamente. Como este tratamento foi seguido por 1 ano de terapia com denosumabe, os ganhos cumulativos na DMO na coluna vertebral e no quadril em 2 anos atingiram 17,6% e 8,8%, respectivamente,

o que equivaleria a aproximadamente 7 anos de tratamento com denosumabe sozinho. Neste ensaio clínico, o romosozumabe reduziu o risco de fraturas vertebrais em 73% e de fraturas clínicas em 36% em 12 meses em comparação com o placebo. Embora a redução do risco relativo de fraturas não vertebrais (25%) não tenha atingido significância estatística na população total, este resultado foi atribuído à taxa de fratura não vertebral inferior ao esperado em um grande subgrupo da coorte (pacientes oriundos da América Latina). De fato, quando foram realizadas análises adicionais em indivíduos recrutados fora da América Latina, observou-se uma redução significativa de 42% nas fraturas não vertebrais nesta população de alto risco após 12 meses de tratamento. Essa redução nas fraturas não vertebrais pareceu ser maior do que a observada em ensaios de outros fármacos antirreabsortivos, incluindo ácido zoledrônico e denosumabe.

A eficácia superior do romosozumabe em comparação com droga antirreabsortiva em pacientes com alto risco de fratura foi demonstrada diretamente no estudo ARCH, que incluiu 4.093 mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave (fraturas vertebrais prevalentes). Os participantes do estudo foram alocados aleatoriamente para receber romosozumabe ou alendronato durante 1 ano, seguido do tratamento aberto de todos os pacientes com alendronato por até 2 anos. Comparado com o alendronato, o romosozumabe aumentou a DMO em aproximadamente 2,5 vezes na coluna vertebral e 2 vezes no quadril no ano 1, e o risco de fratura vertebral foi 37% menor no ano 1 e 48% menor no ano 2. Na conclusão do estudo (mediana de 33 meses de tratamento), as diferenças entre o grupo inicialmente tratado com romosozumabe e o grupo tratado apenas com alendronato atingiram 27% menos fraturas clínicas, 19% menos fraturas não vertebrais e 38% menos fraturas de quadril. Vale ressaltar que, em uma população similar de alto risco, o alendronato sozinho reduziu as fraturas vertebrais em 47% e as fraturas clínicas em 28% contra placebo, enfatizando que novas abordagens terapêuticas começando o tratamento com romosozumabe proporcionam uma verdadeira melhora em relação ao padrão atual já efetivo.

Embora os resultados do estudo ARCH confirmem os potenciais benefícios de um anticorpo neutralizante anti-esclerostina em pacientes com alto risco de fratura, observações inesperadas foram reportadas. Um maior número de eventos cardiovasculares graves adjudicados no grupo romosozumabe do que no grupo alendronato (50 versus 38 aos 12 meses) chamou atenção para os eventos adversos. Considerando a pequena diferença entre os grupos e o fato de que nenhum desses eventos foi observado no estudo maior anterior (FRAME), ainda não está claro se este evento adverso está relacionado ao bloqueio da esclerostina em uma população mais velha com alto risco cardiovascular. Um potencial efeito protetor do alendronato sobre o sistema cardiovascular também tem sido apontado nesta população.

As duas principais descobertas na biologia óssea nos últimos 20 anos (o papel essencial do RANKL na estimulação da

reabsorção óssea e da esclerostina na inibição da formação óssea) levaram, por sua vez, ao desenvolvimento dos dois primeiros produtos biológicos para o tratamento da osteoporose (denosumabe e romosozumabe, respectivamente). Se o romosozumabe vier a fazer parte da prática clínica, as abordagens sequenciais usando esse anticorpo monoclonal devem permitir a recuperação mais rápida da massa e da resistência do osso. Estaríamos mais perto da cura da osteoporose?

Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. ROMOSUZUMAB OR ALENDRONATE FOR FRACTURE PREVENTION IN WOMEN WITH OSTEOPOROSIS. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427.



O manejo da osteoartrite: um olhar para o futuro próximo

Embora os glicocorticoides sejam um dos tratamentos mais recomendados para a osteoartrite (OA) do joelho, ensaios clínicos demonstraram que seu efeito analgésico diminuiu depois de 2-4 semanas. Para superar esta limitação, novos sistemas de liberação de glicocorticoide, tais como microesferas de ácido poli-láctico-co-glicólico (PLGA), foram desenvolvidos na tentativa de prolongar a ação desses agentes.

O FX006 é uma formulação de libertação prolongada de triancinolona acetona em microesferas de PLGA, concebido para manter a concentração da triancinolona na articulação durante vários meses após uma única dose. Num estudo multicêntrico duplo-cego de fase II publicado em 2015, uma única injeção intra-articular de 40 mg de FX006 foi comparada a 40 mg de triancinolona acetona de libertação imediata (formulação convencional). O uso do FX006 proporcionou maior alívio da dor nas semanas 5-10 pós-tratamento em comparação à formulação convencional. Em estudo subsequente envolvendo 306 pacientes com OA de joelho, a injeção intra-articular de 32 mg de FX006 proporcionou melhora significativa na dor em comparação com o placebo nas semanas 1-11 e na semana 13, embora sem efeito significativo na semana 12 (desfecho principal do estudo). O ensaio clínico de fase III desta formulação envolveu 484 pacientes com OA de joelho OA e demonstrou que o FX006 ocasionou redução estatisticamente significativa na intensidade da dor às 12 semanas quando comparado ao placebo, embora esta redução não tenha sido significativamente diferente da redução alcançada com o uso da triancinolona acetona convencional de libertação imediata. Com base neste último

estudo, o FX006 foi aprovado pelo FDA para o manejo da OA de joelho. A aprovação do FX006 representa um avanço tecnológico neste cenário clínico uma vez que fornece um modelo para outras abordagens para liberação controlada de fármacos destinados ao tratamento de OA.

A OA é caracterizada por degradação da cartilagem e esclerose do osso subcondral. A via de sinalização Wnt estimula a produção de proteases catabólicas que estão implicadas na degradação da matriz colágena e modula a diferenciação de osteoblastos e condrócitos. Modelos animais de OA e estudos *in vivo* fornecem evidências de que o inibidor da via Wnt SM04690 pode produzir regeneração da cartilagem e proteger contra o catabolismo da OA. Um estudo de fase I de 24 semanas de duração avaliou a farmacocinética, segurança e eficácia da injeção intra-articular de SM04690 em pacientes com OA de joelho moderada a grave. Nesse ensaio envolvendo 61 pacientes com OA de joelho, o uso do SM04690 foi seguro e bem tolerado. Os pacientes que receberam SM04690 apresentaram significativa melhora em todas as medidas de eficácia – incluindo dor, função e medidas de resposta OMERACT-OARSI – desde o início do estudo até 24 semanas. Adicionalmente, detectou-se melhora do espaço articular no grupo SM04690 versus placebo ($P=0,02$). Ensaios de fase II com maior número de participantes são necessários para examinar de forma precisa os efeitos do SM04690 na OA.

Bodick, N. *et al.*

AN INTRA-ARTICULAR, EXTENDED-RELEASE FORMULATION OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE PROLONGS AND AMPLIFIES ANALGESIC EFFECT IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.

J. Bone Joint Surg. Am. 97, 877-888 (2015).

McAlindon, T. E. *et al.*

EFFECT OF INTRA-ARTICULAR TRIAMCINOLONE VERSUS SALINE ON KNEE CARTILAGE VOLUME AND PAIN IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.

JAMA 317, 1967-1975 (2017).

Yazici, Y. *et al.*

A NOVEL WNT PATHWAY INHIBITOR, SM04690, FOR THE TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE: RESULTS OF A 24-WEEK, RANDOMIZED, CONTROLLED, PHASE 1 STUDY.

Osteoarthritis Cartilage 25, 1598-1606 (2017).

Deshmukh, V. *et al.*

A SMALL-MOLECULE INHIBITOR OF THE WNT PATHWAY (SM04690) AS A POTENTIAL DISEASE MODIFYING AGENT FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE.

Osteoarthritis Cartilage 26, 18-27 (2018).



Artrite inflamatória aguda: metotrexato para artrite crônica da Febre Chikungunya?

O metotrexato poderia beneficiar pacientes com artrite crônica após a infecção pelo vírus Chikungunya. Este foi o resultado de uma revisão sistemática recentemente publicada. A análise incluiu quatro estudos retrospectivos, um estudo prospectivo e um ensaio clínico randomizado não cego que avaliou o metotrexato, seja em monoterapia ou em combinação com outros tratamentos. No ensaio clínico randomizado não cego, o MTX em combinação com hidroxicloroquina (HCQ) e a sulfasalazina foi superior à HCQ em monoterapia, conforme avaliado pela atividade de doença mensurada pelo DAS28 (DAS28VHS 3,39 +/- 0,87 versus 4,74 +/- 0,65, $p < 0,0001$) e pelo questionário HAQ (HAQ 1,14 +/- 0,31 versus 1,88 +/- 0,47, $p < 0,0001$).

Os autores concluíram que os estudos disponíveis sobre o tema são limitados, mas juntos demonstram eficácia suficiente para justificar o interesse no tratamento

da artrite crônica da Febre Chikungunya com o MTX. Os estudos avaliados não possuíam desenhos rigorosos e usavam diferentes estratégias de tratamento e medidas de desfechos, o que torna análise mais sujeita a vieses. A revisão sistemática aponta para a necessidade de estudos randomizados prospectivos e controlados por placebo da monoterapia com MTX no tratamento da artrite crônica do Chikungunya para que tenhamos sólida evidência para o adequado manejo desses pacientes.

Amaral JK, Sutaria R, Schoen RT.
**TREATMENT OF CHRONIC CHIKUNGUNYA
ARTHRITIS WITH METHOTREXATE:
A SYSTEMATIC REVIEW.**
Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Jan 23.
doi: 10.1002/acr.23519.