

# PERFIL DE USO DE AGENTES IMUNOBIOLOGICOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE EM AMBULATÓRIO PÚBLICO MUNICIPAL EM TOLEDO-PR, BRASIL

ALENCAR, Karen Mariano de<sup>1</sup>  
MARIN, Larissa Elisa<sup>2</sup>  
SIMONGINI, Ricelli Laís<sup>3</sup>  
SCHMIDT, Leonardo Michaelis<sup>4</sup>  
FRONZA, Dilson<sup>5</sup>

## RESUMO

Os principais pilares no tratamento da artrite reumatoide são representados pelas drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) sintéticas e biológicas, que são capazes de reduzir a atividade inflamatória da doença, limitar a progressão do dano e melhorar o estado funcional do paciente. **Objetivo:** avaliar o perfil dos pacientes em uso de agentes biológicos no tratamento da artrite reumatoide em serviço público ambulatorial da cidade de Toledo, PR, verificando o controle da atividade da doença nesses pacientes. **Metodologia:** foi realizada pesquisa documental a partir de prontuários, com dados demográficos, clínicos e laboratoriais coletados durante o período de 2011 a 2016. **Resultados:** dos 234 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide, 37,6% dos pacientes apresentaram fator reumatoide positivo. Desse total, uma amostra de 12 pacientes estava em uso de DMCD biológicas (5,1%), dos quais 83,3% eram do sexo feminino e 75% apresentaram fator reumatoide positivo. Apenas dois pacientes tiveram screening positivo para tuberculose latente, e fizeram uso de isoniazida por 6 meses. A média de tempo para início da terapia biológica foi de 14,75 anos. As drogas mais utilizadas foram os anti-TNF (83,3%) e a droga sintética mais associada foi o metotrexato (58,3%), seguido pela leflunomida (25%). **Conclusão:** Observou-se um pequeno grupo de pacientes em uso de drogas biológicas, que pode ser em razão de nossa amostra pertencer a um serviço secundário de atenção à saúde e encontrar-se dentro uma população de doentes com um prognóstico não tão ruim. Entretanto, na amostra estudada, verificou-se um perfil de doença articular grave e longo tempo para prescrição de agentes biológicos, sendo a principal justificativa para início da terapia a atividade da doença não controlada com drogas sintéticas. Na última consulta houve melhora das proteínas de fase aguda, porém a remissão da doença não foi atingida.

**PALAVRAS-CHAVE:** artrite reumatoide; imunobiológicos; reumatologia; anti-TNF; metotrexato.

## PROFILE OF IMMUNOBIOLOGICAL AGENTS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN A PUBLIC MUNICIPAL AMBULATORY IN TOLEDO-PR, BRAZIL

## ABSTRACT

The main pillars in the treatment of rheumatoid arthritis are represented by synthetic and biological disease modifying drugs (DMDs), which are able to reduce the inflammatory activity of the disease, limit the progression of damage and improve the patient's functional status. **Objective:** evaluate the profile of patients in the use of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis in a public outpatient clinic in the city of Toledo, PR, and verify the control of the disease activity in these patients. **Methods:** a documentary research was carried out from medical records, with demographic, clinical and laboratory data collected during the period from 2011 to 2016. **Results:** among the 234 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, 37,6% presented positive rheumatoid factor. From this population, a sample of 12 patients was in use of biological DMDs (5,1%), of which 83,3% were female and 75% presented positive rheumatoid factor. Only two patients had positive screening for latent tuberculosis, and they used isoniazid for 6 months. The average time to start the biological therapy was 14,75 years. The most used drugs were anti-TNF (83,3%) and the most associated synthetic drug was methotrexate (58,3%), followed by leflunomide (25%). **Conclusion:** It was observed a small group of patients using biological drugs, which may be due to our sample belongs to a secondary health care service and to be within a population of patients with a not so bad prognosis. However, in the sample studied, there was a profile of severe joint disease and

<sup>1</sup> Acadêmica, 8º período de Medicina, Centro Universitário FAG (Cascavel-PR). E-mail: karenalencar@outlook.com

<sup>2</sup> Acadêmica, 8º período de Medicina, Centro Universitário FAG (Cascavel-PR). E-mail: lari\_em@hotmail.com

<sup>3</sup> Acadêmica, 8º período de Medicina, Centro Universitário FAG (Cascavel-PR). E-mail: ricelli\_12@hotmail.com

<sup>4</sup> Médico Reumatologista pelo Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC); Professor no curso de Medicina, Centro Universitário FAG (Cascavel – PR). E-mail: leo\_msch@yahoo.com.br

<sup>5</sup> Médico da Família e Comunidade, Membro da Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade; Especialista em Primary Care Rheumatology pela Bath University – UK; Professor no curso de Medicina, Centro Universitário FAG (Cascavel – PR). E-mail: fronzad@gmail.com

very long time to prescribe biological agents, being the main justification for the initiation of therapy the activity of the uncontrolled disease with synthetic drugs. At the last visit, there was an improvement of the acute phase proteins, but remission of the disease was not reached.

**KEYWORDS:** rheumatoid arthritis; immunobiological; rheumatology; anti-TNF; methotrexate.

## 1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença de impacto social muito elevado, responsável por grave morbimortalidade dos doentes acometidos, causando deformidades estruturais permanentes, incapacidade funcional e perda da autonomia, em graus relacionados à duração da atividade inflamatória. Por acometer aproximadamente 1.300.000 indivíduos no Brasil, em especial a população feminina adulta de 35 a 65 anos, associa-se ainda o prejuízo socioeconômico que leva a altos índices de afastamento do trabalho, pois cerca de metade dos pacientes param de trabalhar em 10 anos da doença (MARQUES *et al.*, 1993; IMDODEN, HELLMAN e STONE, 2014).

A qualidade de vida do paciente não tratado ou manejado inadequadamente tende a sofrer importante impacto negativo, sendo a presença de queixas de dor intensa e limitação das atividades diárias bastante prevalente, bem como de transtornos ansiosos e depressivos diretamente proporcionais à piora do quadro clínico, chegando a atingir a comorbidade em 33,7% dos pacientes, de acordo com o estudo de COSTA *et al.* (2008).

No momento do diagnóstico, as drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) devem ser a primeira opção no plano terapêutico do paciente com artrite reumatoide (FURST *et al.*, 2011). Quanto mais cedo essas drogas forem utilizadas, mais rapidamente ocorre a redução da atividade da doença (ALBERS *et al.*, 2001). Entretanto, para um adequado sucesso terapêutico, muitas vezes são necessárias combinações de DMCDs sintéticas entre si ou aos agentes biológicos (IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2014).

Em razão do alto potencial destrutivo da doença levando à progressão rápida do quadro clínico e radiológico e/ou devido a falha terapêutica dos métodos iniciais de tratamento (DMCD sintéticas), faz-se necessário o uso de agentes biológicos para um controle mais efetivo da atividade inflamatória. Todavia, a terapêutica deve ser rigorosamente avaliada, em virtude dos paraefeitos potencialmente deletérios, principalmente aqueles relacionados a risco de infecções. Além disso, o custo desses medicamentos pode chegar de 10 a 20 vezes o valor da terapia com as drogas sintéticas (HAZLEWOOD *et al.*, 2016).

Dentre os principais representantes estão os agentes anti TNF (p. ex. infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe e golimumabe), que inibem o fator  $\alpha$  de necrose tumoral, uma citocina

pró-inflamatória presente nas articulações afetadas pela AR (RUBBERT-ROTH, 2012). É importante a associação destes com metotrexato (MTX), uma vez que atenuam o processo de formação de anticorpos anti-TNF, que principalmente levam a uma resistência progressiva ao infliximabe (INF) e adalimumabe (ADA) (GABAY *et al.*, 2015).

Ainda temos o modulador da coestimulação de linfócitos (abatacepte), o depletor de linfócitos B (rituximabe), o bloqueador do receptor de IL-6 (tocilizumabe) e ainda o uso de drogas imunossupressoras (azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina), que são consideradas menos eficazes, sendo opções inferiores às outras DMCD, indicadas principalmente para pacientes com manifestações extra-articulares e vasculites (MOTA *et al.*, 2013b).

Os tratamentos de segunda linha contemplam a associação preferencialmente dos anti-TNF, dentre os biológicos, com uma DMCD sintética, caso haja falha nos esquemas de tratamento de primeira linha. Na persistência de ausência de resposta, perda da resposta obtida ou devido a importantes efeitos adversos, os tratamentos de terceira linha recomendam a troca de um agente biológico por outro. Entretanto, essa troca de esquema deve ser feita em um intervalo mínimo de três a seis meses de avaliação clínica (MOTA *et al.*, 2013b).

Diante dos altos riscos para desenvolvimento de um processo infeccioso em todas as classes de agentes biológicos, principalmente os anti-TNF, é necessário que os pacientes passem por um rastreamento para tuberculose (TB) latente, uma vez que a presença dessa condição ou mesmo da TB em atividade são contraindicações absolutas ao uso dessas drogas. Ademais, pacientes com hepatite B não tratada também não devem ser submetidos à terapia (IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2014).

Procura-se, portanto, cada vez mais selecionar cuidadosamente os pacientes que realmente necessitam de tratamento com agentes biológicos para que a janela de oportunidade terapêutica não seja perdida, de modo a alterar efetivamente o curso da doença alcançando assim elevados níveis de remissão, melhorando o aspecto funcional e a qualidade de vida do paciente.

O principal objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil dos pacientes em uso de agentes biológicos no tratamento da artrite reumatoide, em serviço público ambulatorial da cidade de Toledo, PR, verificando o controle da atividade da doença nesses pacientes.

## 2. METODOLOGIA

Foram coletados dados no ambulatório do Centro de Especialidades do município de Toledo no período de janeiro/2011 a dezembro/2016 de pacientes acima de 18 anos, de ambos os sexos, com

diagnóstico de AR pelos critérios do ACR de 1987 ou critérios ACR/EULAR de 2010, que se encontraram em tratamento com DMCD biológicas. Os critérios de exclusão do estudo foram pacientes diagnosticados com idade inferior a 18 anos e dados incompletos referente às variáveis analisadas.

Tratou-se de um estudo descritivo, de natureza exploratória, com delineamento transversal e retrospectivo, baseado em revisão de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de AR no serviço público de Reumatologia do município de Toledo, PR, Brasil. Através da busca ativa de prontuários, coletaram-se dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes no início do tratamento com uso de DMCD biológicas.

As variáveis demográficas consideradas foram idade e sexo. As variáveis clínicas foram medicamentos solicitados, tempo de doença, positividade do fator reumatoide, histórico de medicação anterior, justificativa para solicitação/mudança de medicamento, eventos adversos, avaliação da atividade da doença através do Disease Activity Score (DAS 28) e associação de DMCD sintéticas. As variáveis laboratoriais coletadas foram provas de atividade inflamatória (VHS e PCR) e dados relativos a screening para tuberculose e hepatite B.

Os registros da última consulta dos valores de VHS e PCR também foram retirados dos prontuários e comparados com os valores do início da terapia para avaliação do nível de atividade da doença dos pacientes em uso da terapia imunobiológica.

Os dados apresentados foram analisados por meio de média, desvio-padrão, gráficos e porcentagem, utilizando-se do software Microsoft Office Excel versão 2013.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, nº 64088816.8.0000.5219, do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG), e não apresentou conflito de interesses relatado pelos autores da pesquisa.

### **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 ASPECTOS GERAIS DO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

Os principais objetivos das estratégias terapêuticas para AR é fazer com que os pacientes obtenham menor atividade da doença e atinjam remissão. Para isso, se faz necessário aproveitar o período de janela de oportunidade para instituir de forma precoce e agressiva o tratamento adequado para cada um dos pacientes, de maneira tal que se possa prevenir danos irreversíveis (BREEDVELD

e KALDEN, 2004). As principais classes medicamentosas usadas são os analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), corticosteroides, drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs) sintéticas e agentes biológicos (BAGATINI *et al.*, 2011).

Pinheiro (2007) estabelece três aspectos básicos para tratamento da AR, que seria o diagnóstico realizado precocemente, o início imediato das DMCDs e o manejo rigoroso da atividade inflamatória. Portanto, o esquema antigo de tratamento baseado no uso sequencial de AINES, DMCD de ação lenta e imunossupressores, foi substituído por uma terapia combinada com diversas DMCD já no momento do diagnóstico da doença, o que melhora muito o prognóstico do paciente com AR inicial (MOTA, LAURINDO e SANTOS NETO, 2010). Outrossim, para que a terapêutica escolhida seja otimizada, é necessário que haja monitorização periódica da resposta clínica e laboratorial (PINHEIRO, 2007).

Em razão de ser uma doença de caráter sistêmico, o tratamento da AR necessita de uma equipe multiprofissional que, além do tratamento medicamentoso, possa manejar adequadamente o impacto da doença na vida do paciente. A terapia ocupacional, por exemplo, pode ajudar o indivíduo a melhorar sua capacidade funcional, prevenindo exacerbação de danos pré-existentes, auxiliá-lo na compreensão de sua doença, de modo a conceder mais autonomia na realização de atividades básicas diárias, sociais e laborais (ALMEIDA *et al.*, 2015). Ademais, profissionais como fisioterapeutas, psicólogos, assistentes sociais, enfermeiros, entre outros também podem contribuir nos cuidados do portador de AR, para que haja diminuição de sintomas como dor e rigidez matinal através de abordagens específicas, podendo até reduzir o uso do tratamento medicamentoso, melhorando a qualidade de vida do paciente (CONCEIÇÃO *et al.*, 2015).

Todavia, o tratamento farmacológico é ainda considerado o de maior peso na terapêutica da artrite reumatoide (ALBERS *et al.*, 2001).

### 3.2 AINES E CORTICOSTEROIDES

De acordo com as diretrizes estabelecidas, o uso de AINEs e/ou corticosteroides está indicado nas fases iniciais da doença, com objetivo de reduzir o processo inflamatório e a dor – visto que a ação das DMCDs não é imediata –, porém ambos não detêm a propriedade de alterar o curso da doença. Assim sendo, recomenda-se que AINEs não sejam prescritos isoladamente, mas em associação a DMCD já na fase inicial, tendo provável melhora do prognóstico (MOTA *et al.*, 2013b).

Evidências mostram também que quando o uso de corticoide é associado a DMCDs durante 12 a 24 meses, ocorre diminuição dos sintomas clínicos e da progressão radiológica. Contudo, devido

aos efeitos adversos do corticoide bem estabelecidos, deve-se limitar seu uso ao menor tempo possível. E, diante da necessidade de utilização por tempo maior do que três meses, impõe-se a suplementação com cálcio e vitamina D (MOTA *et al.*, 2013b).

### 3.3 DROGAS MODIFICADORAS DO CURSO DA DOENÇA (DMCDs)

No momento do diagnóstico, as drogas modificadoras do curso da doença devem ser a primeira opção no plano terapêutico do paciente com artrite reumatoide (FURST *et al.*, 2011). Quanto mais cedo essas drogas forem utilizadas, mais rapidamente ocorre a redução da atividade da doença (ALBERS *et al.*, 2001).

Elas são responsáveis por diminuir o inchaço e a dor articular, reduzir os níveis dos marcadores de atividade inflamatória, limitar a progressão do dano articular e melhorar o estado funcional do paciente (SMITH, 2011). Entretanto, para um adequado sucesso terapêutico, muitas vezes são necessárias combinações de DMCDs sintéticas entre si ou destes com agentes biológicos (IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2014).

#### 3.3.1 DMCDs SINTÉTICAS

A principal droga representante do grupo das DMCDs sintéticas e considerada padrão no tratamento é o metotrexato (MTX), um agente imunomodulador, cujos efeitos tóxicos e imunossupressores ocorrem por inibição da diidrofolato redutase, uma importante enzima participante do metabolismo do ácido fólico, justificando a necessidade de co-administração de ácido fólico durante o uso de MTX. Outros agentes sintéticos também são amplamente utilizados como a sulfassalazina (SSZ), a leflunomida (LEF) e os sais de ouro, porém com maiores riscos de intolerância, toxicidade e descontinuidade. Os antimaláricos como cloroquina e hidroxiclороquina são normalmente empregados em casos leves e iniciais, uma vez que são drogas menos potentes (SMITH, 2011 e MOTA *et al.*, 2013b).

No Brasil, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia e a Associação Médica Brasileira existem atualmente 3 linhas de estratégia de tratamento da AR. A primeira linha estabelece que o MTX é a droga de escolha e deve ser utilizado preferencialmente em monoterapia no início do tratamento. A avaliação da resposta ao medicamento deve ser mensal nos primeiros seis meses, permitindo ajustes durante esse período. Caso não haja resposta com a dose

máxima tolerada de MTX, é possível combina-lo com outra DMCD ou fazer uma substituição dele por outra DMCD (MOTA *et al.*, 2013b).

No entanto, uma possível alternativa confirmada pelo estudo de Hazlewood *et al.* (2016) como sendo superior ao uso do MTX em monoterapia, nos casos de resposta inadequada, é a terapia tripla com MTX, SSZ e hidroxicloroquina. Além do menor custo, essa opção se mostrou estatisticamente não muito diferente no controle da atividade da doença quando comparada ao uso de MTX e DMCD biológica ou tofacitinib, podendo ser usada já no início da terapia.

### 3.3.2 DMCDs BIOLÓGICAS

Os agentes biológicos são drogas desenvolvidas por bioengenharia, administradas por via subcutânea ou endovenosa, cujo início de ação é rápido (dias a semanas) e sua eficácia já está bem demonstrada. Entretanto, um dos principais obstáculos da terapêutica remete ao seu alto custo, bem como seus efeitos tóxicos a longo prazo, como o aumento da predisposição a infecções (IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2014).

Dentre os principais representantes estão os agentes anti TNF (p. ex. infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe e golimumabe), que inibem o fator  $\alpha$  de necrose tumoral, uma citocina pró-inflamatória presente nas articulações afetadas pela AR (RUBBERT-ROTH, 2012). É importante a associação destes com MTX, uma vez que atenuam o processo de formação de anticorpos anti-TNF, que principalmente levam a uma resistência progressiva ao infliximabe (INF) e adalimumabe (ADA) (GABAY *et al.*, 2015).

Ainda temos o modulador da coestimulação de linfócitos (abatacepte), o depletor de linfócitos B (rituximabe), o bloqueador do receptor de IL-6 (tocilizumabe) e ainda o uso de drogas imunossupressoras (azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina), que são consideradas menos eficazes, sendo opções inferiores às outras DMCD, indicadas principalmente para pacientes com manifestações extra-articulares e vasculites (MOTA *et al.*, 2013b).

O tratamento de segunda linha dentro das estratégias vigentes no Brasil contempla a associação preferencialmente dos anti-TNF, dentre os biológicos, com uma DMCD sintética, caso haja falha nos esquemas de tratamento de primeira linha. Na persistência de ausência de resposta, perda da resposta obtida ou devido a importantes efeitos adversos, o tratamento de terceira linha recomenda a troca de um agente biológico por outro. Entretanto, essa troca de esquema deve ser feita em um intervalo mínimo de três a seis meses de avaliação clínica (MOTA *et al.*, 2013b).

Diante dos altos riscos para desenvolvimento de um processo infeccioso em todas as classes de agentes biológicos, principalmente os anti-TNF, é necessário que os pacientes passem por um rastreamento para tuberculose (TB) latente, uma vez que a presença dessa condição ou mesmo da TB em atividade são contraindicações absolutas ao uso dessas drogas. Ademais, pacientes com hepatite B não tratada também não devem ser submetidos a essa terapia (IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2014).

Uma pesquisa realizada com dados do Registro de Biológicos da Sociedade Britânica de Reumatologia revelou que além do risco importante que a terapia anti-TNF confere ao paciente com AR ativa para desenvolvimento de TB, há ainda diferença de risco dependendo da droga utilizada, sendo que o INF e o ADA possuem de três a quatro vezes mais riscos quando comparados ao etanercepte (ETA). Entretanto, enfatiza-se a vigilância durante o tratamento, independentemente da droga utilizada, uma vez que a TB pode apresentar-se de forma atípica nesses pacientes (DIXON *et al.*, 2010).

Outro estudo envolvendo pacientes com AR bem estabelecida em uso de agentes biológicos demonstrou que o risco de hospitalização por infecções bacterianas foi semelhante entre pacientes no início da terapia com abatacepte (ABA) ou rituximabe (RTX) comparados com outros em início de agentes anti-TNF com exposição prévia a outro agente anti-TNF. Portanto, pacientes em uso de ABA tiveram risco semelhante àqueles em uso de ADA e ETA. Entretanto, o risco de infecção encontrado em relação ao uso de INF foi muito maior. Presença de características como idade avançada, doença pulmonar obstrutiva crônica, uso concomitante de altas doses de corticosteroides, altos níveis de PCR e VHS também contribuíram para o aumento do risco infeccioso (CURTIS *et al.*, 2014).

Tendo em vista a complexidade do tratamento medicamentoso da AR, é necessária uma monitorização cuidadosa desse paciente para avaliação da eficácia e segurança da terapêutica em uso, através da realização de exames de controle como hemograma, enzimas hepáticas, exame de urina, creatinina, de acordo com o tipo de intervenção utilizada. De maneira tal, que o paciente possa ser bem assistido e atinja, o mais breve possível, remissão ou diminuição da atividade da doença, melhorando o aspecto funcional e a qualidade de vida do paciente (MOTA *et al.*, 2013b).

#### **4. RESULTADOS**

Até dezembro de 2016 foram identificados 234 pacientes com diagnóstico de AR em acompanhamento no ambulatório do Centro de Especialidades do município de Toledo, PR, Brasil. Essa população apresentou positividade do fator reumatoide (FR) em 37,6% dos pacientes.

Desses, uma amostra de 12 pacientes estava em uso de DMCD biológicas, representando 5,1% da população com AR em seguimento no serviço; dez pacientes eram do sexo feminino (83,3%), com média de idade de 55 anos (S.D.  $\pm$  6,31), variando de 47 a 68 anos. A positividade do FR foi observada em 75% dos pacientes, e todos eles apresentaram alterações radiográficas.

A avaliação da atividade da doença foi mensurada por meio do instrumento Disease Activity Score (DAS 28), obtendo valor médio de 5,24 (S.D.  $\pm$  0,27). As médias dos exames laboratoriais de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), respectivamente, foram 30,83 mm (S.D.  $\pm$  24,49) e 30,7 mg/L (S.D.  $\pm$  42,8) no período de solicitação dos biológicos.

O tempo médio para início da terapia com a primeira DMCD biológica foi de 14,75 anos (S.D.  $\pm$  10,9), sendo as drogas mais frequentemente utilizadas os anti-TNF (etanercepte 41,6%, adalimumabe 25%, certolizumabe 8,3% e golimumabe 8,3%), seguidos por abatacepte 8,3% e tocilizumabe 8,3%.

As drogas sintéticas mais utilizadas em associação aos biológicos foram metotrexato (58,3%), seguida pela leflunomida (25%), e a combinação metotrexato mais etanercepte (ETA) a mais encontrada nos esquemas de tratamento (33,3%). Dois pacientes (16,6%) utilizaram as drogas biológicas tocilizumabe e adalimumabe, em monoterapia.

Na última avaliação, grande parte dos pacientes estavam em uso de prednisona (58,3%). Os exames laboratoriais de VHS obtiveram valor médio geral de 23,41 mm (S.D.  $\pm$  24,17), variando de 3 a 80 e os de PCR, média geral de 11,81 mg/L (S.D.  $\pm$  27,95), variando de não reagente a 75. Em 41,6% dos pacientes, o PCR foi não reagente. Desses pacientes, o valor médio do VHS foi de 6,6 mm. Nos sete pacientes restantes (58,4%), o valor médio de PCR foi de 20,25 mg/L e o valor médio do VHS foi de 35,42 mm.

Quanto ao rastreamento para tuberculose latente (LTB), 11 pacientes (91,6%) apresentaram raio x de tórax sem alterações. O teste tuberculínico (PPD) mostrou-se não reagente em 8 pacientes (66,6%). Em 25% dos casos, o PPD não estava disponível, porém a epidemiologia para LTB era negativa. Dois pacientes utilizaram isoniazida (16,6%), dos quais um paciente havia apresentado granulomas calcificados em lobo inferior esquerdo e hilo na radiografia de tórax, e o outro obteve PPD reator forte com 12 milímetros de nodulação. Nenhum paciente desenvolver infecção por tuberculose no período. A investigação sorológica para hepatite B de todos os pacientes foi negativa.

Gráfico 1 - Representação das drogas biológicas utilizadas

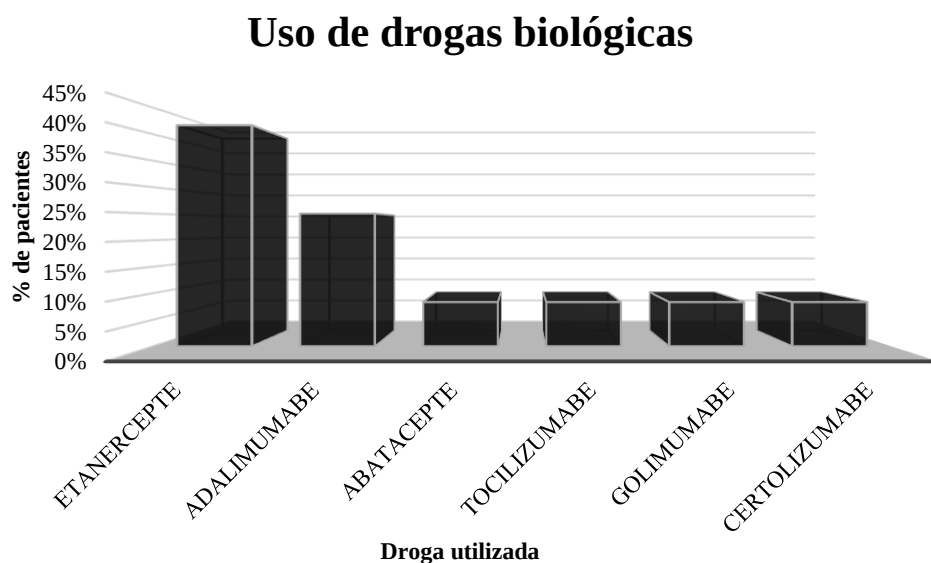


Tabela 1 - Esquemas de tratamento prescritos para os pacientes com AR em uso de drogas biológicas no serviço público de reumatologia de Toledo, PR, Brasil

| <b>DMCD sintética + DMCD biológica</b> | <b>Nº pacientes</b> | <b>(%)</b> |
|----------------------------------------|---------------------|------------|
| MTX + etanercepte                      | 4                   | 33,3       |
| MTX + adalimumabe                      | 1                   | 8,3        |
| MTX + abatacepte                       | 1                   | 8,3        |
| MTX + golimumabe                       | 1                   | 8,3        |
| Lefunomida + adalimumabe               | 1                   | 8,3        |
| Leflunomida + OHCLQ + etanercepte      | 1                   | 8,3        |
| Leflunomida + certolizumabe            | 1                   | 8,3        |
| <b>DMCD biológica em monoterapia</b>   |                     |            |
| Tocilizumabe                           | 1                   | 8,3        |
| Adalimumabe                            | 1                   | 8,3        |

## 5. DISCUSSÃO

Os pacientes que compõem a amostra (n=12) provavelmente possuem maior gravidade no curso da doença articular, tendo em vista que a atividade inflamatória não pode ser controlada com o

tratamento de primeira linha recomendado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e a Associação Médica Brasileira, necessitando, portanto, do uso de agentes biológicos (MOTA *et al.*, 2013b). Além disso, a representação de 5,1% de pacientes em uso de drogas biológicas em relação ao total de pacientes com AR (n=234) pode ser atribuída à baixa positividade do FR (37,6%), uma vez que o biomarcador confere a esses pacientes maior gravidade da doença, chances aumentadas de manifestações extra-articulares e prevalência de artralguas em familiares positivos (NASS *et al.*, 2016), o que consequentemente levaria a maior necessidade de uso de DMCD biológicas.

Em comparação com países europeus, a porcentagem de pacientes em uso de imunobiológicos é semelhante Hungria (5%), Eslovênia (4,5%) e Eslováquia (3,5%) (TAŃSKI *et al.*, 2016). Entretanto, tais números em muito diferem de países como a Alemanha (20%) e Noruega (30%), o que de acordo com Tański *et al.* (2016) reflete maior acesso desses pacientes a drogas antirreumáticas.

Constatamos que, em consonância com análise feita por Hochberg *et al.* (2011), o acometimento da artrite reumatoide é maior em mulheres, sendo verificada a proporção de 5:1 no presente estudo. Considerando o tempo médio de doença para início da terapia com agentes biológicos de 14,75 anos e a média das idades no momento da solicitação desses medicamentos de 55 anos, verifica-se que a população estudada teve diagnóstico da doença com 40,25 anos, em média, enquadrando-se nas estatísticas nacionais de maior incidência da doença entre a quarta e a sexta década de vida (MOTA *et al.*, 2013a).

A positividade do fator reumatoide em 75% dos em uso de biológicos está um pouco acima da percentagem encontrada em outros estudos brasileiros, que mostraram FR+ em 68,4% na cidade de Cascavel, PR, região próxima ao nosso local de estudo, 71% em São Paulo e 63% em Montes Claros (DAVID *et al.*, 2013; LOUZADA-JÚNIOR *et al.*, 2007; SENNA *et al.*, 2004). Talvez esse dado seja justificado por ser uma amostra de pacientes com altos índices de atividade da doença e em tratamento com DMCD biológicas.

O rastreamento para LTB a qual todos os pacientes foram submetidos demonstrou que apenas dois pacientes (16,6%) necessitaram do uso de isoniazida, um dos casos por alterações radiográficas e outro por PPD reator forte. O rastreamento e a profilaxia com isoniazida por 6 meses nos casos de LTB é de grande importância diante dos altos riscos para desenvolvimento de um processo infeccioso em todas as classes de agentes biológicos, principalmente os anti-TNF. Outro aspecto a ser considerado é a presença dessa condição ou mesmo da TB em atividade serem contraindicações absolutas ao uso das drogas biológicas. A investigação para hepatite B foi negativa em todos os pacientes, visto que a presença da doença não tratada também contraindica a terapia (IMBODEN, HELLMAN e STONE, 2014).

As médias dos valores de VHS e PCR, provas de atividade inflamatória, apresentaram-se muito elevadas, 30,8 e 30,7, respectivamente, evidenciando inflamação não controlada e pior prognóstico da doença. O valor médio obtido do DAS28 de 5,24 (S.D.  $\pm$  0,27) indica alta atividade da doença, representando maior progressão radiográfica e pior evolução funcional (MOTA *et al.*, 2011). Portanto, no momento da solicitação dos agentes biológicos, esses pacientes estavam com a doença em atividade, com grandes riscos de maior limitação articular e sequelas futuras.

O tempo médio para o início da primeira droga biológica foi extremamente longo, de 14,75 anos (S.D.  $\pm$  10,9), principalmente quando comparado com o estudo brasileiro feito por Lima *et al.* (2015), cuja população estudada demorou em média 8,2 anos. Esse dado pode estar relacionado à própria estrutura do sistema de saúde, que requer várias tentativas com DMCD sintéticas antes de permitir a requisição dos agentes biológicos, pacientes de baixa renda e pacientes que frequentam pouco o médico reumatologista. Esses foram alguns fatores citados pelo estudo de Yelin *et al.* (2014), que os associou ao início tardio da terapia biológica na artrite reumatoide.

Observou-se que 83,3% dos pacientes estudados estavam em uso de agentes anti-TNF, o que está em concordância com a recomendação da SBR que os indica como primeira opção no Brasil, dentre as drogas biológicas, por apresentarem maiores estudos pós-comercialização e grande volume de informações quanto a sua segurança (MOTA *et al.*, 2012). Desses, quase a metade estavam em uso de etanercepte (41,66%) e 25% em uso de adalimumabe, sendo o esquema MTX + ETA a combinação mais encontrada no tratamento dos pacientes (33,3%). Isso pode ser justificado porque no estado do Paraná, de acordo com Venson *et al.* (2011), existe uma melhor relação custo-efetividade nos tratamentos com etanercepte. Além disso, as análises de sensibilidade demonstraram resultados semelhantes entre adalimumabe e etanercepte, o que os tornou as alternativas mais custo-efetivas no tratamento da artrite reumatoide quando comparados ao infliximabe. A experiência do médico reumatologista responsável pelo ambulatório no uso destas drogas, devido maior tempo de disponibilidade delas no mercado, aliado à praticidade de aplicação subcutânea, também pode ter influenciado seu uso em maior escala.

A droga sintética mais utilizada, associada à terapia biológica, foi o MTX (58,3%), seguido pela leflunomida (25%), naqueles pacientes que possuíam histórico de intolerância ao MTX. Os outros dois pacientes restantes (16,6%) estavam em uso de droga biológica em monoterapia (tocilizumabe e adalimumabe), e ambos com histórico de intolerância a MTX, leflunomida, hidroxicloroquina e sulfassalazina, o que levou a essa escolha de terapia biológica isolada. Em relação ao uso dos agentes biológicos em monoterapia, de acordo com Detert e Klaus (2015), entre os principais motivos estão a ineficácia e contraindicação de drogas sintéticas, bem como não resposta e eventos adversos. Além disso, concluíram que, comparado com o uso tocilizumabe (bloqueador do

receptor de IL-6) em monoterapia, não houve benefício clínico relevante da terapia combinada. Entretanto, quando possível, o adalimumabe combinado com o MTX deve ser considerado primeira escolha.

O único paciente em uso de abatacepte (8,3%), modulador da coestimulação dos linfócitos T, juntamente com o MTX, teve a terapia justificada pelo devido ao histórico de ineficácia com tratamento de etanercepte, além de apresentar alergia à leflunomida. A indicação está de acordo com as recomendações da SBR, que preconiza a droga em casos de falha terapêutica a outra DMCD ou aos agentes anti-TNF, podendo ser utilizado tanto em monoterapia como associado a uma droga sintética. Entretanto, seu uso está mais associado a ocorrência de infecções (MOTA *et al.*, 2012).

A maioria dos pacientes (58,3%) estava em uso de corticoide oral em baixas doses (< 15 mg de prednisona ao dia) por provável participação na modificação do curso da doença, apontado pelas evidências atuais (MOTA *et al.*, 2012).

Os dados da última consulta demonstraram que quase a metade dos pacientes (41,6%) estavam com baixa atividade da doença, uma vez que as provas de atividade inflamatória estavam em baixos níveis, com PCR não reagente e VHS com média de 6,6 mm. Apesar de ainda apresentarem discreta elevação nos níveis das proteínas de fase aguda, a média geral de PCR e VHS de todos os pacientes diminuiu em relação ao momento da solicitação dos agentes biológicos. O resultado demonstra que essa população de pacientes com artrite reumatoide em uso de drogas biológicas ainda apresenta alguma atividade inflamatória, porém bem menor quando comparada ao momento de solicitação da medicação. Remissão ou pelo menos baixa atividade de doença deve ser a meta terapêutica a ser alcançada na artrite reumatoide (SMOLEN *et al.*, 2017).

Diante dos resultados obtidos, podemos questionar se a adesão destes pacientes ao tratamento tem sido satisfatória ou mesmo se estes apresentam um perfil de mau prognóstico e de não resposta ao tratamento biológico. O início do tratamento biológico com um tempo de doença maior também interfere na perda da janela de oportunidade terapêutica. Tal fato justifica-se pela procura ou encaminhamento tardio ao serviço especializado em reumatologia.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo propôs-se a avaliar o perfil dos pacientes com artrite reumatoide em uso de agentes biológicos em ambulatório público municipal, localizado na cidade de Toledo, PR, por meio da coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais. Apesar de uma pequena amostra (n=12), o estudo proporcionou uma visão parcial da realidade dos pacientes tratados com DMCD biológicas na

região, que muito carece de estudos clínicos. A porcentagem de doentes diagnosticados com artrite reumatoide que estavam em utilização de drogas biológicas (5,1%) pode ser em razão de nossa amostra pertencer a um serviço secundário de atenção à saúde, além de ser uma população total de doentes com um prognóstico não tão ruim.

O grupo de doentes avaliado possuía doença articular grave com longo tempo de evolução, e em sua maioria, era do sexo feminino. Observou-se que todos apresentavam índices altos de atividade da doença e longo tempo de demora na prescrição dos agentes biológicos, muitas vezes por conta da própria dificuldade do sistema de saúde.

Os anti-TNF foram os medicamentos mais utilizados. A principal justificativa para início das DMCD biológicas foi atividade da doença não controlada com os tratamentos de primeira linha recomendados pela SBR com drogas sintéticas. Além disso, três quartos dos pacientes possuíam fator reumatoide positivo, o que pode contribuir para a gravidade da doença. A razão para troca de drogas biológicas foi devido à ineficácia das anteriores e/ou intolerância a algumas drogas sintéticas como metotrexato e leflunomida.

Quase a totalidade dos pacientes estavam em uso de DMCD sintética associada à terapia biológica. Na última consulta, os pacientes apresentaram diminuição nos níveis de atividade inflamatória comparados com o momento da solicitação do agente biológico, apesar de permanecerem ainda com valores de proteínas de fase aguda discretamente elevados. Os resultados apontam para a necessidade de um maior controle da atividade da doença para atingir os níveis de remissão.

Todos os pacientes foram submetidos ao screening para tuberculose latente e hepatite B. Apenas dois pacientes (16,6%) tiveram screening positivo para tuberculose latente e receberam profilaxia com isoniazida por 6 meses.

O perfil encontrado nessa amostra encontra-se em concordância com as recomendações nacionais e internacionais para o tratamento da artrite reumatoide. O fato de um percentual baixo de pacientes com diagnóstico de AR estarem em uso de terapia biológica pode ser atribuído tanto ao controle de doença reumatoide de menor agressividade somente com o uso de DMCDs sintéticas como também ser justificada pela perda de seguimento clínico e na demora da realização de screening para uso de terapia biológica nas apresentações mais agressivas da doença. Muitos pacientes estudados que estavam em uso de DMCDs sintéticas também aguardavam exames pré uso de DMCD biológica. Além disso, nossa amostra pertence a um serviço secundário de atenção à saúde e encontra-se dentro uma população de doentes com um prognóstico não tão ruim, o que contribui para a baixa utilização de drogas biológicas.

## REFERÊNCIAS

- ALBERS, J. M. C.; PAIMELA, L.; KURKI, P.; EBERHARDT, K. B.; EMERY, P.; VAN'T HOF, M. A.; SCHREUDER, F. H. J. M.; LEIRISALO-REPO, M.; VAN RIEL, P. L. C. M. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**. v. 60. p. 453-458. 2001.
- ALMEIDA, P. H. T. Q.; PONTES, T. B.; MATHEUS, J. P. C.; MUNIZ, L. F.; MOTA, L. M. H. Terapia ocupacional na artrite reumatoide: o que o reumatologista precisa saber? **Rev Bras Reumatol**. v. 55. n. 3. 2015.
- BAGATINI, F.; BLATT, C. R.; MALISKA, G.; TRESPASH, G. V.; PEREIRA, I. A.; ZIMMERMANN, A. F.; STORB, B. H.; FARIAS, M. R. Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**. v. 51. n. 1. 2011.
- BREEDVELD, F. C. e KALDEN, J. R. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**. v. 63. 2004.
- CONCEIÇÃO, J. S.; SINHORIM, L. M. B.; MARTINS, T. B.; ARAÚJO, F. G. S. Abordagem fisioterapêutica de pacientes com artrite reumatoide: revisão de literatura. **Arq. Ciênc. Saúde**. v. 22. n. 1. Jan-mar: 2015.
- COSTA, A. F. C.; BRASIL, M. A. A.; PAPI, J. A.; AZEVEDO, M. N. L. Depressão, ansiedade e atividade de doença na artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**. v. 48. n. 1. Jan/fev, 2008.
- CURTIS, J. R.; YANG, S.; PATKAR, N. M.; CHEN, L.; SINGH, J. A.; CANNON, G. W. *et al.* Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. **Arthritis Care & Research**. v. 66. n. 7. p. 990-997. July: 2014.
- DAVID, J. M.; MATTEI, R. A.; MAUAD, J. L.; ALMEIDA, L. G.; NOGUEIRA, M. A.; MENOLLI, P. V. S.; MENOLLI, R. A. Estudo clínico e laboratorial de pacientes com artrite reumatoide diagnosticados em serviços de reumatologia em Cascavel, PR, Brasil. **Rev Bras Reumatol**. v. 53. n. 1. 2013.
- DETERT, J.; KLAUS, P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. **Biologics: Targets and Therapy**. v. 9. 2015.
- DIXON, W. G.; HYRICH, K. L.; WATSON, K. D.; LUNT, M.; GALLOWAY, J.; USTIANOWSKI, A. *et al.* Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society of Rheumatology Biologics Registers (BSRBR). **Ann Rheum Dis**. v. 69. p. 522-528. 2010.
- FURST, D. E.; PANGAN, A. L.; HARROLD, L. R.; CHANG, H.; REED, G.; KREMER J. M. *et al.* Greater likelihood of remission in rheumatoid arthritis patients treated earlier in the disease course: results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry. **Arthritis Care Res**. v. 63. n. 6. June: 2011.
- GABAY, C.; RIEK, M.; SCHERER A.; FINCKH, A. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. **Rheumatology**. v. 54. p. 1664-1672. 2015.

HAZLEWOOD, G. S.; BARNABE, C.; TOMLINSON, G.; MARSHAL, D.; DEVOE, D.; BOMBARDIER, C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. **BMJ** 2016;353:i1777.

HOCHBERG, M. C.; SILMAN, A. J.; SMOLEN, J. S.; WEINBLATT, M.E.; WEISMAN, M.H. **Rheumatology**. V. 1. 5. ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.

IMBODEN, J. B.; HELLMANN, D. B.; STONE, J. H. **Current reumatologia diagnóstico e tratamento**. 3. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2014.

LIMA, R. T. Q.; BEZERRA, M. C.; RIBEIRO, A. T. M.; MEDEIROS, M. M. C. Perfil do uso de agentes biológicos no tratamento da artrite reumatoide: experiência do Hospital Universitário Walter Cantídio. **Rev Med UFC**. v. 55. n. 2. 2015.

LOUZADA-JÚNIOR, P.; SOUZA, B. D. B.; TOLEDO, R. A.; CICONELLI, R. M. Análise Descritiva das Características Demográficas e Clínicas com Artrite Reumatoide no Estado de São Paulo, Brasil. **Rev Bras Reumatol**. v. 47. n. 2. 2007.

MARQUES-NETO, J. F.; GONCALVES, E. T.; LANGEN, L. F. O. B.; CUNHA, M. F. L.; RADOMINSKI, S.; OLIVEIRA, S. M. *et al.* Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. **Rev Bras Reumatol** 1993; 33: 169-73.

MOTA, L. M. H.; LAURINDO, I. M. M.; SANTOS NETO, L. L. Princípios gerais do tratamento da artrite reumatoide inicial. **Rev Assoc Med Bras**. v. 56. n. 3. p. 360-362. 2010.

MOTA, L. M.; CRUZ, B. A., BRENOL, C. V.; PEREIRA, I. A.; REZENDE-FRONZA, L. S.; BERTOLO, M. B. *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**. v. 52. n. 2. 2012.

MOTA, L. M.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V.; PEREIRA, I. A.; REZENDE-FRONZA, L. S., BERTOLO, M. B.; *et al.* Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**. v. 53. n. 2. 2013a.

MOTA, L. M.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V.; PEREIRA, I. A.; REZENDE-FRONZA, L. S., BERTOLO, M. B.; *et al.* Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**. v. 53. n. 2. 2013b.

MOTA, L. M.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V.; PEREIRA, I. A.; REZENDE-FRONZA, L. S., BERTOLO, M. B.; *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**. v. 51. n. 3. 2011.

NASS, F. R.; SKARE, T. L.; GOELDNER, I.; NISHIHARA, R.; MESSIAS-REASON, I. T.; UTIYAMA, S. R. R. Análise de quatro marcadores sorológicos da artrite reumatoide: associação com manifestações extra-articulares no paciente e artralguas em familiares. **Rev. Bras. Reumatol**. 2016.

PINHEIRO, G. R. C. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatoide – por que e como emprega-los. **Rev Bras Reumatol**. v. 47. n. 5. Set/out 2007.

RUBBERT-ROTH, A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology** 2012;51:v38-v47.

SENNA, E. R.; BARROS, A. L. P.; SILVA, E. O.; COSTA, I. F.; PEREIRA, L. V. B.; CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B. Prevalence of Rheumatic Diseases in Brasil: A Study Using the COPCORD Approach. **J Rheumatol.** v. 31. 2004.

VENSON, R.; WIENS, A.; CORRER, C. J.; OTUKI, M. F.; GROCHOCKI, M. C.; PONTAROLLI, D. R. S.; PONTAROLO, R. Avaliação econômica das anticitocinas adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Paraná. **Physis Revista de Saúde Coletiva.** Rio de Janeiro. v. 21. n. 2. 2011.

SMITH, H. S. Painful rheumatoid arthritis. **Pain Physician.** v. 14. p. 427-458. 2011.

TAŃSKI, W.; CHACHAJ, A.; DROŹDŹ, K.; SZUBA, A. Frequency of the use of biological treatment of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in Lower Silesia. **Postepy Hig Med Dosw (online)**, 2016; tom 70: 896-900.

YELIN, E.; TONNER, C.; KIM, S. C.; KATZ, J. N.; AYANIAN, J. Z.; BROOKHART, M. A.; SOLOMON, D. H. Sociodemographic, Disease, Health System, and Contextual Factors Affecting the Initiation of Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis: A longitudinal Study. **Arthritis Care & Research.** v. 66. n. 7. July: 2014.