

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
FIOCRUZ

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

VANDERLEA POEYS CABRAL

**ESTUDOS OBSERVACIONAIS DE INFECÇÕES GRAVES EM
ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF-ALFA**

Rio de janeiro

2011

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

C117

Cabral, Vanderlea Poeyes.

Estudos observacionais de infecções graves em artrite reumatoide:
uma revisão sistemática de medicamentos biológicos não ANTI-TNF-
ALFA. / Vanderlea Poeyes Cabral. – Rio de Janeiro, 2011.
viii, 47 f. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro
Chagas, Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, 2011.
Bibliografia: f. 42-47

1. Infecções graves. 2. Drogas anti-reumáticas. 3. Artrite
reumatoide. I. Título.

CDD 616.855

**ESTUDOS OBSERVACIONAIS DE INFECÇÕES GRAVES EM
ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF-ALFA**

VANDERLEA POEYS CABRAL

Dissertação apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em
Pesquisa Clínica em Doenças
Infecciosas do Instituto de
Pesquisa Clínica de Doenças
infecciosas para obtenção do grau
de Mestre em Ciências
Orientadores: Dr. Carlos Augusto
Ferreira de Andrade e Dra. Sonia
Regina Lambert Passos

Rio de Janeiro

2011

VANDERLEA POEYS CABRAL

**ESTUDOS OBSERVACIONAIS DE INFECÇÕES GRAVES EM
ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF-ALFA**

Dissertação apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em
Pesquisa Clínica em Doenças
Infecciosas do Instituto de
Pesquisa Clínica em Doenças
infecciosas para obtenção do grau
de Mestre em Ciências

Orientadores: Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Dra. Sonia Regina Lambert Passos

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Dra Yara Hahr Marques Hökerberg (presidente)

Doutora em Saúde Coletiva

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / Fiocruz

Dra Regina Paiva Daumas

Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca / Fiocruz

Dra Patrícia Brasil

Doutora em Biologia Parasitária

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / Fiocruz

AGRADECIMENTOS

Agradecer a todos que ajudaram a construir esta dissertação não é tarefa fácil. O maior perigo que se coloca para o agradecimento seletivo não é decidir quem incluir, mas decidir quem não mencionar. Então, a Deus pela saúde e pelo caminho que me fez percorrer.

A minha filha Laura, por todo carinho e paciência, gostaria de expressar minha profunda gratidão.

Ao meu marido Carlos pela tolerância infinita e pelo carinho.

A excelência profissional de meus orientadores Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade e Dr^a. Sonia Regina Lambert Passos que com crença absoluta na capacidade de realização a mim atribuída foram, indubitavelmente, os elementos propulsores desta dissertação.

Aos meus amigos que, de uma forma ou de outra, contribuíram com sua amizade e com sugestões efetivas para a realização deste trabalho.

Cabral, VP. **Estudos observacionais de infecções graves em artrite reumatoide: uma revisão sistemática de medicamentos biológicos não anti-TNF-alfa.** Rio de Janeiro, 2011. XXX f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

Introdução. A segurança do emprego de *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) biológicos não antagonistas do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) em pacientes com artrite reumatóide ainda não está plenamente estabelecida. Evidências do risco de infecções graves associado a estes medicamentos descritas por meio de relatos de casos ou ensaios clínicos não foram ainda extensivamente documentadas previamente em revisão de estudos mais longos. **Objetivo.** Avaliar o risco de infecções graves associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF- α (*anakinra*, *rituximab*, *abatacept* e *tocilizumab*) em pacientes com AR utilizando exclusivamente estudos observacionais. **Método.** Revisão sistemática (RS) de estudos observacionais utilizando as principais bases de dados bibliográficas para a busca de artigos publicados até julho de 2010 para avaliar o risco de infecções graves nos pacientes com AR que fizeram uso de *anakinra*, *rituximab*, *abatacept* e *tocilizumab*. **Resultados.** Foram relatados em quatro estudos de 12 a 36 meses de acompanhamento relacionados ao *anakinra* 129 (5,1%) infecções graves em 2.896 pacientes dos quais três evoluíram para óbito. Em relação ao *rituximab*, dois estudos relataram 72 infecções graves (5,9%) em 1.224 pacientes (incluindo diabéticos e aqueles que usavam quaisquer DMARDS sintéticos) dos quais dois evoluíram para óbito. O *abatacept* foi avaliado em apenas um estudo de seis meses de duração no qual foram relatadas 25 infecções graves (2,4%) em 1046 pacientes. Não foi selecionado nenhum estudo referente ao *tocilizumab*. O principal sítio de infecção para conjunto dos três medicamentos foi o trato respiratório. **Conclusões.** As frequências maiores que 5% de infecções graves detectadas no contexto do uso destes medicamentos são classificadas como eventos adversos “comuns”. Cautela na monitorização destes pacientes, principalmente diabéticos, devem ser tomadas considerando que estas incidências foram maiores que as divulgadas em revisões recentes baseadas em ensaios clínicos.

Palavras-chave: infecções graves, drogas anti-reumáticas, artrite reumatoide

Cabral, VP. **Observational studies of serious infections in rheumatoid arthritis: a systematic review of biological agents not anti-TNF-alpha**. Rio de Janeiro, 2011. XXX p. Master [Science dissertation in Clinic Research in Infectious Diseases] - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ABSTRACT

Introduction. The Safety use of Disease-Modifying antirheumatic Drugs (DMARDs) not biological antagonists of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in patients with rheumatoid arthritis is not yet fully established. Evidence of the risk of serious infections associated with these medications and described through case reports or clinical trials have not been extensively documented previously in a review of longer term studies. **Objective.** Assess the risk of serious infections associated with use of biological DMARDs, not anti-TNF- α (anakinra, rituximab, abatacept and tocilizumab) in patients with RA using only observational studies. **Method.** Systematic review (SR) of observational studies using major bibliographic databases to search for articles published until July 2010 to assess the risk of serious infections in RA patients who had used anakinra, rituximab, abatacept and tocilizumab. **Results.** Four studies were reported in 12 to 36 months of follow up related to anakinra 129 (5.1%) serious infections in 2896 patients of whom three died. Compared to rituximab, two studies reported 72 serious infections (5.9%) in 1,224 patients (including diabetics and those who used any synthetic DMARDS) of whom two died. Abatacept was evaluated in only one study of six months duration in which 25 serious infections were reported (2.4%) in 1046 patients. There was no study concerning selected tocilizumab. The principal site of infection for all three drugs was the respiratory tract. **Conclusions.** The frequencies greater than 5% of serious infections detected in the context of these drugs are classified as adverse events "common". Caution in monitoring these patients, particularly diabetics, should be taken considering that these incidences were higher than those announced in recent revisions based on clinical trials.

Keywords: Serious infections, anti-rheumatic drugs, rheumatoid arthritis

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Artrite Reumatoide
DMARDs	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>
TNFα	Fator de Necrose Tumoral α
IL-1	Interleucina 1
ERC	Ensaio Randomizado Controlado
RS	Revisão Sistemática
OR	<i>Odds Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Embase	<i>Excerpta Medica Database</i>
VPC	Vanderléa Poey cabral
CAFA	Carlos Augusto Ferreira de Andrade
SRLP	Sonia Regina Lambert Passos
DAS28	<i>Disease Activity Score 28</i>

SUMÁRIO

1	Introdução	1
1.1	Artrite reumatoide – Aspectos epidemiológicos	1
1.2	Artrite reumatoide – Aspectos clínicos	2
1.3	Citocinas pró-inflamatórias dos principais DMARDs biológicos	4
1.4	Revisões sistemáticas sobre artrite reumatoide e infecções relacionadas ao uso de biológicos	6
1.5	Revisão sistemática e metanálise	10
2	Justificativa	12
3	Objetivos	13
3.1	Objetivo Geral	13
3.2	Objetivos específicos	13
4	Artigo	14
5	Conclusões	41
6	Referências bibliográficas	42

Estudos Observacionais de Infecções Graves em Artrite Reumatoide: Uma Revisão Sistemática de Medicamentos Biológicos não Anti-tnf-alfa

1 Introdução

1.1 Artrite reumatoide – aspectos epidemiológicos

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida que afeta 0,5% a 1% da população mundial de adultos de todos os grupos étnicos (BÉRTOLO et al, 2007; MOTA et al, 2010). Esta doença acomete três a quatro vezes mais mulheres do que homens (da SILVA, 1995; HARRIS, 2000). No Brasil, apesar de existirem apenas dados escassos e limitados, foram publicados dois estudos sobre a prevalência da artrite reumatoide. No primeiro deles, a prevalência da artrite reumatoide foi avaliada em cinco cidades: Belém, Curitiba, Campinas, Natal e Brasília. Foi estimada uma prevalência média de 0,6% (MARQUES NETO et al, 1993). O segundo estudo, realizado em Montes Claros, Minas Gerais, estimou uma prevalência de 0,46% (SENNÁ et al, 2004).

A artrite reumatoide é a doença auto-imune grave mais frequente (FIRESTEIN, 1997). Além disto, esta enfermidade tem grande impacto social devido à sua elevada morbimortalidade. Deste modo, a artrite reumatoide acarreta considerável ônus socioeconômico tanto para o indivíduo quanto para a sociedade (MOTA et al, 2010). Um estudo realizado nos Estados Unidos da América (WOLFE; CATHEY, 1991) mostrou que metade dos pacientes com artrite reumatoide apresentou perda funcional moderada nos primeiros dois anos de doença, grave após dois a seis anos e, muito grave após dez anos, chamando atenção os importantes efeitos negativos em relação à qualidade de vida destes pacientes. Ressaltamos também que uma grande porcentagem (80%) dos pacientes torna-se fisicamente incapaz após 20 anos de doença, deixando de exercer atividade laborativa (SCOTT et al 1987). Em relação aos custos, considerando os custos diretos, indiretos e intangíveis, foram gastos devido a

artrite reumatoide dois bilhões de dólares no Reino Unido em 1992 (2.600 libras por paciente por ano) (MACINTOSH, 1996) e de 8,7 bilhões de dólares nos Estados Unidos da América em 1991 (5.919 dólares por paciente por ano) (YELIN; WANKE, 1999). Mais recentemente, Lajas e colaboradores (2003) analisaram os custos totais da artrite reumatoide na Espanha, em Madri, encontrando um custo médio anual de 10.419 dólares por paciente.

1.2 Artrite reumatoide – aspectos clínicos

Em geral, a doença afeta articulações pequenas e grandes causando, além de dor, manifestações sistêmicas como fadiga, rigidez matinal e perda ponderal. A poliartrite simétrica característica da artrite reumatoide pode acarretar destruição articular e deformidades (BÉRTOLO et al, 2007). Caracteriza-se pela inflamação da membrana sinovial (DONAHUE et al, 2008; MASI et al., 1995). A maioria dos pacientes apresenta um curso clínico flutuante, com períodos de melhora e exacerbação, podendo ocorrer manifestações sistêmicas associadas (LOUZADA-JUNIOR et al, 2007).

A apresentação da doença é muito heterogênea. Alguns pacientes apresentam além de um quadro articular grave, uma ou mais das seguintes manifestações extra-articulares: anemia, síndrome de Sjögren (xerofthalmia e xerostomia), nódulos subcutâneos, vasculites, nódulos pulmonares, pericardite e episclerite (DONAHUE et al, 2008). Outros pacientes, contudo, são acometidos por uma doença leve com sintomas articulares pouco intensos e recorrentes (VAN ZEBEN; BREEDVELD, 1996).

A inflamação das articulações na artrite reumatoide é resultado de uma excessiva produção de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelas células T, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), as interleucinas (IL)-1 e IL-6, bem como das imunoglobulinas produzidas pelas células B (SALLIOT et al, 2009).

Até meados da década de 1990, o tratamento convencional da artrite reumatoide combinava glicocorticoides e medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* - DMARDs), em

particular o metotrexato (antagonista do ácido fólico). A rápida remissão clínica com o início do uso do metotrexato e a piora da atividade da doença com sua interrupção sugerem que este medicamento desempenhe um papel antiinflamatório importante no tratamento da artrite reumatoide. Diversos mecanismos de ação têm sido descritos para o metotrexato, incluindo a inibição da síntese de purinas, promoção da liberação de adenosina, inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, supressão da proliferação dos linfócitos, aderência e quimiotaxia dos neutrófilos e redução das imunoglobulinas séricas (ŚWIERKOT; SZECHIŃSKI 2006). Entretanto, o mecanismo exato pelo qual o metotrexato em baixas doses modula a inflamação na artrite reumatoide ainda é desconhecido.

A artrite reumatoide pode permanecer ativa apesar do tratamento com DMARDs sintéticos (ou “não biológicos”), como o metotrexato, leflunomida, azatioprina e ciclosporina, pois há evidências radiológicas de perda óssea progressiva e da incapacidade de eliminação da proliferação sinovial nos pacientes tratados com estes medicamentos. Por isto, desde 1997 novas terapias com agentes biológicos (também conhecidos por alguns autores como “DMARDs biológicos”) têm sido empregadas, demonstrando maior eficácia no tratamento da artrite reumatoide. Estes medicamentos apresentam diferentes alvos terapêuticos. Atualmente, quatro medicamentos estão aprovados pelo FDA, cujo alvo é o fator de necrose tumoral alfa, também conhecidos como anti-TNF α : *infliximab*, *etanercept*, *adalimumab* e *golimumab* (STORAGE et al, 2010). Existem também outros quatro medicamentos biológicos (caracterizando um grupo que pode ser denominado: “DMARDs biológicos não antagonistas do TNF α ”) atuando em outros alvos para o tratamento da artrite reumatoide: a regulação da ativação de células T é alcançada pela proteína de fusão humana recombinante CTLA-4- imunoglobulina G (*abatacept*), as células B são alvos seletivos do anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 (*rituximab*), o receptor da IL-1 é inibido pelo *anakinra* (SALLIOT et al, 2009) e a IL-6 é inibida pelo *tocilizumab* (STORAGE et al, 2010).

Nos últimos quarenta anos tem sido descrita uma frequência elevada de infecções nos pacientes com artrite reumatoide independente de estarem em

tratamento. Particularmente, foram relatadas altas taxas de infecções pulmonares e de artrite séptica (DORAN et al, 2002 a).

O aumento da utilização dos DMARDs em geral, destacando-se entre estes as terapias biológicas, associado aos relatos de infecções graves (definidas como aquelas nas quais há risco de vida, necessidade de antibióticos parenterais ou de hospitalização) nos pacientes que utilizam estes medicamentos, tem causado questionamentos relativos à origem destes quadros infecciosos (DORAN et al, 2002 b).

Embora os mecanismos precisos responsáveis pelo aumento do risco de infecção associado com o uso de terapias biológicas ainda não estejam claros, o fato destes agentes terem como alvo componentes importantes do sistema de defesa imune do hospedeiro (por exemplo, TNF α , IL-1, células B e células T) fornece uma base que pode explicar o aumento da suscetibilidade a certos tipos de infecções nos pacientes que estão sendo tratados com estes medicamentos. Estudos *in vivo* demonstraram que a terapia anti TNF α resulta em níveis diminuídos da produção de *interferon gama* (IFN-gama) em resposta a estimulação por uma diversidade de microrganismos e expressão reduzida do receptor 4 *toll-like* (envolvido no reconhecimento dos microrganismos) nas células dendríticas. Em relação à depleção de células B (mecanismo de ação do *rituximab*), tem sido sugerido que o declínio de imunoglobulinas séricas podem aumentar o risco infecções graves (FLEISCHMANN, 2009).

1.3 Citocinas pró-inflamatórias dos principais DMARDs biológicos

O TNF α é sintetizado pelos macrófagos e age como mediador central da inflamação e da regulação do sistema imune. Esta citocina é um importante mediador da sepse. Entre outras funções de defesa do hospedeiro, destaca-se o papel do TNF α como uma citocina essencial contra infecções micobacterianas (ROACH, 2002). O TNF α regula a ativação de macrófagos, a formação de granulomas e a manutenção da integridade dos mesmos (WALLIS, 2004; BRASSARD, 2006).

Nos pacientes portadores de tuberculose latente, a inibição do TNF α por anticorpos monoclonais pode resultar na dissolução de granulomas bem formados, com a liberação de micobactérias viáveis, causando reativação da doença. Estudos sobre a susceptibilidade específica à tuberculose nos pacientes com artrite reumatoide mostraram resultados contrastantes (KEANE; BERSNIHAN, 2008). Foi relatado um aumento substancial no risco de adquirir tuberculose nos pacientes com artrite reumatoide na Europa e na Ásia (CARMONA, 2003). Porém, este aumento não foi observado nos pacientes com artrite reumatoide nos Estados Unidos da América (WOLF, 2004). Apesar de existirem suspeitas de que o risco de adquirir tuberculose nestes pacientes possa estar relacionado ao uso de glicocorticoides (HAMILTON, 2004), as terapias biológicas, especialmente os bloqueadores do TNF- α , também foram associados ao aparecimento de infecções oportunistas, como a própria tuberculose, micobacterioses atípicas e micoses profundas (GARDAM, 2003).

Relatos de eventos adversos e dados de séries de casos têm acarretado preocupações a respeito da possibilidade dos antagonistas do TNF α causarem um risco aumentado de infecções além do que é observado com outros agentes imunossupressores (CURTIS et al, 2007). Alguns ensaios controlados randomizados (ECR) também sugerem que pacientes com artrite reumatoide apresentam aumento do risco de infecções pelo uso dos antagonistas do TNF α quando comparados ao uso isolado de DMARDs sintéticos como o *metotrexate*. Keystone et al (2004), observaram uma frequência de 3,8% de infecções graves nos pacientes que usaram *adalimumab* e 0,5% naqueles que usaram apenas *metotrexate*. St Clair et al (2004), relataram 2,0% destas infecções nos pacientes que usaram *infliximab* e 0% naqueles que usaram apenas *metotrexate*. Este fato também foi verificado com a utilização dos DMARDs não antagonistas do TNF α , como o *rituximab* (5,2 versus 3,7 por 100 pacientes-ano para uso de *metotrexate*) (COHEN et al, 2006) e o *abatacept* (2,9% versus 1,9%) (WEINBLATT et al, 2006). Porém outros autores não encontraram este aumento tanto para o *rituximab* (EMERY et al, 2006), bem como para o *abatacept* (KREMER et al, 2005) e para o *anakinra* (COHEN et al, 2004).

Uma metanálise de ensaios clínicos (BONGARTZ et al, 2006) comparando antagonistas do TNF α com outros DMARDs, mostrou o dobro (*odds ratio* (OR) = 2,0; Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 1,3-3,1) do risco de infecções graves nos pacientes que fizeram uso de antagonistas do TNF α . Porém, outra metanálise (SALLIOT et al, 2009), não evidenciou aumentos significativos nos riscos de infecções graves para o uso de outros agentes biológicos (não antagonistas do TNF α) que podem interferir com a resposta imune, como o *rituximab* (OR = 1,45; IC 95%: 0,56 – 3,73), o *abatacept* (OR = 1,35; IC 95%: 0,78 – 2,32) e o *anakinra* (OR = 2,75; IC 95%: 0,91 – 8,35). Contudo, esta última metanálise mostrou que a chance de desenvolver infecção aumentou (OR = 3,40; IC 95%: 1,11- 10,46) com o uso de altas doses de *anakinra* (iguais ou superiores a 100 mg) comparado ao grupo placebo.

Estudos observacionais de DMARDs antagonistas do TNF α revisados por Salliot et al (2009) mostraram uma prevalência aumentada de infecções graves variando de 6 a 18% com uma taxa de incidência de cerca de 6 eventos por 100 pacientes-ano (KROESEN et al, 2003).

1.4 Revisões sistemáticas/metanálises sobre artrite reumatoide e infecções relacionadas ao uso de DMARDs biológicos

As infecções nos pacientes com artrite reumatoide em tratamento com “DMARDs biológicos” constituem ainda um tema controverso. Foram publicadas nove revisões sistemáticas/metanálises que abordaram, ainda que de forma indireta, este tema (BONGARTZ et al, 2006; GARTLEHNER et al, 2006); ALONSO-RUIZ et al, 2008; LEOMBRUNO et al, 2009; SALLIOT et al, 2009; BERNATSKY et al, 2010; WIENS et al, 2010; STORAGE et al, 2010 e THOMPSON et al, 2011). Todos estes autores, definiram infecções graves como aquelas em que haja risco de vida, necessidade de antibióticos intravenosos ou internação hospitalar.

Bongartz et al (2006) estudaram os riscos de desenvolvimento de neoplasias e infecções nos pacientes com artrite reumatoide em uso da terapia

com dois DMARDs biológicos bloqueadores do TNF α (*infliximab* e *adalimumab*) em uma metanálise de nove ensaios clínicos. Esta metanálise estimou um aumento (OR= 2,0; IC 95%, 1,3-3,1) no risco combinado de infecções graves com a utilização destes medicamentos.

Na segunda metanálise (GARTLEHNER et al (2006)), foi avaliada a eficácia e segurança comparativa de três DMARDs biológicos bloqueadores do TNF α (*infliximab*, *adalimumab* e *etanercept*) e de um DMARD biológico inibidor da IL-1 (*anakinra*) para tratamento de artrite reumatoide em 18 estudos, tanto observacionais quanto experimentais. Estes autores não apresentaram nem resultados quantitativos nem tampouco qualitativos relacionados às infecções.

Alonso-Ruiz et al (2008), avaliaram em 13 ensaios clínicos a segurança do uso de três “DMARDs biológicos anti-TNF α ” (*infliximab*, *etanercept* e *adalimumab*) por pacientes com artrite reumatoide. O risco relativo (RR) combinado de infecções graves para estes três medicamentos não apresentou significância estatística (RR = 1,4; IC 95%: 0,8-2,2). Mesmo considerando cada um destes medicamentos individualmente, os riscos de infecções graves também não alcançaram significância estatística (*infliximab* RR = 1,8; IC 95%: 0,9-3,4; *etanercept* RR= 0,9; IC 95%: 0,4-2,3; *adalimumab* RR= 1,2; IC 95%: 0,6-2,8).

Leombruno et al (2009), também estudaram a segurança do uso dos mesmos três “DMARDs biológicos anti-TNF α ” (*infliximab*, *etanercept* e *adalimumab*) por pacientes com artrite reumatoide avaliando 16 ensaios clínicos. Verificaram que com exceção do *etanercept* havia uma tendência ao aumento do risco (que não alcançou significância estatística) de infecções graves nos pacientes que utilizaram DMARDs biológicos anti-TNF α nas doses recomendadas, em relação aos pacientes que não utilizaram estes medicamentos (*infliximab* OR = 1,46; IC 95%: 0,56-1,42; *etanercept* OR = 0,89; IC 95%: 0,56-1,42; *adalimumab* OR = 1,53; IC 95% 0,83-2,81). Porém, quando foram avaliados os artigos nos quais era empregado o dobro ou triplo das doses recomendadas, obervou-se um risco ainda maior de infecções graves para o uso de *infliximab* (OR = 1,89 – IC 95%:1,18-3,02). No entanto, houve tendência ao aumento deste risco (ainda que sem significância estatística) para o uso de *adalimumab* (OR = 5,77 – IC 95%: 0,9-

36,9). Em nenhum dos estudos avaliados por Leombruno et al (2008) foram empregadas doses acima das preconizadas de *etanercept*.

Salliot et al, (2009) avaliaram em 12 ensaios clínicos o risco de infecções graves durante o tratamento com três DMARDs biológicos não bloqueadores do TNF α (*rituximab*, *abatacept* e *anakinra*). Estes autores identificaram uma tendência ao aumento (sem significância estatística) de infecções graves durante o tratamento com *rituximab* (OR = 1,45; IC 95%: 0,56 – 3,73), *abatacept* (OR = 1,35; IC 95%: 0,78 – 2,32) e *anakinra* (OR = 2,75; IC 95%: 0,91 – 8,35). A *odds ratio* calculada foi de 9,63 (95% IC: 1,31- 70,91) para altas doses (iguais ou superiores a 100 mg) contra baixas doses (inferiores a 100 mg) e de 3,40 (IC 95%: 1,11-10,46) para altas doses contra placebo. Porém, os resultados não apresentaram significância estatística segundo a dose administrada quando foram excluídos destas análises os pacientes que apresentavam comorbidades, como doença pulmonar crônica, diabetes *mellitus*, insuficiência renal, infecção ou neoplasia prévia, doença cardiovascular ou do sistema nervoso central. Não houve significância estatística para doses altas de *anakinra* contra placebo (OR =1,67; IC 95% 0,51- 5,41) ou para doses altas contra doses baixas de *anakinra* (OR = 6,41; IC 95%: 0,81 – 50,30). Estes autores não explicaram o fato das OR da exposição a doses altas contra placebo serem inferiores às OR das doses altas contra doses baixas. Poderíamos explicar estes resultados pela ocorrência de quatro episódios de infecções graves nos 729 pacientes do grupo placebo (0,55%) e de apenas um episódio nos 504 pacientes do grupo de baixas doses (0,20%)

Recentemente, Bernatsky et al (2010) publicaram uma metanálise avaliando apenas estudos observacionais sobre infecções com o uso de “DMARDs biológicos antagonistas do TNF- α ”. Foram analisados cinco estudos de coorte e dois estudos caso-controle aninhados que mostraram um aumento significativo do risco de infecções graves (RR ajustado combinado = 1,37; IC 95%: 1,18 -1,60), apesar da magnitude deste aumento não ter sido muito elevada. Estes autores ressaltaram que as outras metanálises (BONGARTZ et al (2006); GARTLEHNER et al (2006); ALONSO-RUIZ et al (2008); LEOMBRUNO et al (2009) e SALLIOT et al (2009)) focaram apenas ensaios clínicos. Destacaram

também o fato que estes tipos de estudos geralmente apresentam um tempo de duração mais curto do que os estudos observacionais, tamanhos de amostra relativamente menores e critérios de inclusão/exclusão mais restritos. Deste modo, consideraram que os ensaios clínicos controlados são tipos de estudos que limitam potencialmente o recrutamento de pacientes com maior risco de infecção, produzindo então resultados tendenciosos, sugerindo uma menor ocorrência das infecções causada pelos “DMARDs biológicos”. Contudo, apesar destas considerações, destacamos dois aspectos desta metanálise:

- foram abordados apenas estudos relativos ao uso de antagonistas do TNF α , sem abordarem os DMARDs biológicos não antagonistas do TNF α . (*anakinra, rituximab, abatacept e tocilizumab*) e;

- ao invés de apresentarem riscos relativos individuais para cada um dos três medicamentos anti-TNF α (*infliximab, etanercept e adalimumab*), foi calculado um risco relativo combinado destes três medicamentos anti-TNF α diferentes, como medida-sumário, não sendo possível discernir quais destes medicamentos apresentam perfis de segurança mais adequados em relação às infecções bacterianas graves.

Wiens et al (2010) publicaram uma metanálise na qual foram avaliados seis ensaios clínicos controlados que estudaram o risco de infecções graves nos pacientes com artrite reumatoide ao ser administrado *adalimumab*, comparado com placebo. Não houve significância estatística no risco combinado (RR= 2,22; IC 95% 0,83 – 5,99).

Storage et al (2010) realizaram uma revisão sistemática abordando a eficácia e segurança do *abatacept*, *golimumab* e do *tocilizumab* mostrando que as infecções graves ocorreram em 1,3% a 12,7% dos pacientes que utilizaram *abatacept*, 2% a 3% dos que utilizaram *golimumab* e 1,9% a 3,7% dos pacientes que utilizaram *tocilizumab*. Ressaltaram, porém, que estas frequências eram mais elevadas nos controles que utilizaram apenas DMARDs sintéticos. Apesar de terem incluído tanto ensaios clínicos controlados quanto estudos observacionais, encontraram apenas um estudo observacional referente ao *abatacept*.

Na última metanálise, Thompson *et al* (2011) avaliaram o risco de infecções graves nos pacientes com artrite reumatoide que utilizaram três “DMARDs biológicos anti-TNF α ” (*infliximab*, *etanercept* e *adalimumab*). Não foi encontrada significância estatística para o risco de infecções graves (OR =1,16; IC 95% 0,75 – 1,77).

Como até o momento o risco de infecções graves nos pacientes com artrite reumatoide em uso de “DMARDs biológicos não antagonistas do TNF α ” ainda não foi avaliado em revisões sistemáticas de estudos observacionais, permanece um questionamento: será que estes medicamentos aumentam o risco de infecções graves nos pacientes com artrite reumatoide?

1.5 Revisão sistemática e metanálise.

Existe um interesse mundial no desenvolvimento de medidas que garantam que as políticas públicas e tomadas de decisão sejam baseadas nos resultados de pesquisas relevantes e confiáveis. Por esta razão, as revisões sistemáticas são um desafio na busca de dados que sintetizem estes resultados de diferentes fontes, pois à medida que os achados de uma pesquisa são reunidos de forma sistemática e clara, esta base de conhecimento torna-se mais acessível e promove maior sensibilidade aos resultados de interesse para os fabricantes, profissionais e para o público (SUTTON, 2000).

Revisões da literatura sobre tópicos relacionados a produtos e serviços de saúde são ferramentas essenciais para pesquisadores, profissionais assistenciais, consumidores e gestores, que precisam manter-se atualizados com as evidências acumuladas na área da saúde. Revisões sistemáticas e metanálises permitem uma avaliação mais objetiva e transparente destas evidências, onde é possível uma análise ampla e crítica do assunto e replicação dos resultados obtidos. Metanálises lidam com estudos que muitas vezes são conduzidos em circunstâncias distintas, levando a resultados diferentes. Entretanto podem contribuir para a melhor compreensão do fenômeno que se deseja investigar (COUTINHO, 2008). Com uma metanálise pode-se estudar associações entre

exposições e desfechos para as quais existe um número grande de estudos não conclusivos ou com resultados contraditórios (ANDRADE, 2003). Em uma revisão tradicional, muitas vezes os dados analisados são interpretados de forma inadequada, fornecendo conclusões errôneas ou pouco claras. As revisões sistemáticas e metanálises são particularmente úteis quando vários estudos e revisões sobre determinado tratamento ou intervenção divergem quanto aos efeitos benéficos, contribuindo para resolver incertezas e controvérsias nos resultados (EGGER; SMITH, 2001).

Metanálise pode ser definida como uma análise estatística de uma coleção de estudos independentes, contrastando e combinando seus resultados, e buscando-se identificar padrões consistentes e fontes de discordância entre seus resultados (GREENLAND, 1998). Pelo seu uso podem-se estudar associações entre exposições e desfechos para as quais existe um número grande de estudos não conclusivos ou com resultados contraditórios. Apesar do aumento importante de publicações sobre metanálise nos últimos 20 anos, ainda há debates a respeito de sua terminologia e são utilizadas de forma intercambiável expressões como *síntese quantitativa* e *revisão sistemática* (EGGER; SMITH, 1997). Entretanto, alguns autores (EGGER; SMITH, 1997) acreditam que o termo *metanálise*, deveria ser utilizado para descrever a integração estatística de estudos individuais, enquanto o termo *revisão sistemática* seria mais apropriado para denotar qualquer revisão de um conjunto de dados que utilize métodos e critérios bem definidos. (EGGER; SMITH, 1997). O termo *metanálise* deveria então ser restrito para descrever um componente das revisões sistemáticas, sendo que a distinção entre estes dois termos contribui para que haja mais clareza metodológica (EGGER; SMITH, 1997). Apesar destas considerações, na prática ambos os termos são utilizados de forma intercambiável, inclusive na *Cochrane Collaboration*, que é um centro fundado em 1992 em Oxford, no Reino Unido, para avaliação de intervenções médicas (EGGER; SMITH, 1997). Neste estudo também usaremos estes termos de forma intercambiável.

2 Justificativa

Justificamos a importância desta nova revisão sistemática, devido ao fato já citado acima de que além dos antagonistas do TNF α , outros “DMARDs biológicos” (*rituximab*, *abatacept*, *anakinra* e *tocilizumab*), poderiam aumentar o risco de infecções graves nos pacientes com artrite reumatoide. É importante ressaltar que apesar da metanálise publicada por Salliot et al (2009) ter avaliado alguns destes medicamentos (*rituximab*, *abatacept* e *anakinra*), foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados randomizados e, para uma revisão sistemática com objetivo de avaliação de efeitos adversos como infecções, seria interessante que também fossem incluídos estudos observacionais (Loke et al, 2007).

Foram publicadas apenas duas metanálises que incluíram estudos observacionais referentes à utilização de “DMARDs biológicos” por pacientes com artrite reumatoide: Gartlehner et al (2006) e Bernatsky et al (2010). A primeira (GARTLEHNER et al 2006) foi inconclusiva e também avaliou ensaios clínicos. A segunda (BERNATSKY et al 2010), única restrita aos estudos observacionais, avaliou apenas “DMARDs biológicos antagonistas do TNF α ” (*infliximab*, *etanercept* e *adalimumab*), porém não foram avaliados “DMARDs biológicos não antagonistas do TNF α ” (*anakinra*, *rituximab*, *abatacept* e *tocilizumab*).

3 Objetivos

3.1 Geral

Avaliar o risco de risco de infecções graves associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF α (*anakinra*, *rituximab*, *abatacept* e *tocilizumab*) em pacientes com artrite reumatoide.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a predisposição às infecções graves nos pacientes com artrite reumatoide segundo a presença de co-morbidades e gravidade da doença
- Caracterizar quais os principais sítios de infecções graves quando pacientes com artrite reumatóide utilizam estes medicamentos.

4 Artigo

O artigo **Estudos Observacionais de Infecções Graves em Artrite Reumatoide: Uma Revisão Sistemática de Medicamentos Biológicos não Anti-tnf-alfa**, de autoria de Vanderléa Poey Cabral, Sonia Regina Lambert Passos, Yara Hahr Marques Hökerberg, Maria de Fátima Moreira Martins e Carlos Augusto Ferreira de Andrade, a ser submetido ao periódico Revista Brasileira de Reumatologia, substitui as seções “Métodos”, “Resultados” e “Discussão” da presente dissertação de mestrado.

Estudos observacionais de infecções graves em artrite reumatoide: uma revisão sistemática de medicamentos biológicos não anti-TNF-alfa.

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida que afeta 0,5% a 1% da população mundial de adultos de todos os grupos étnicos (BÉRTOLO et al, 2007; MOTA et al, 2010). Em geral, a doença afeta articulações pequenas e grandes causando, além de dor, manifestações sistêmicas como fadiga, rigidez matinal e perda ponderal. A poliartrite simétrica característica da AR pode acarretar destruição articular e deformidades principalmente nas articulações das mãos e dos punhos (BÉRTOLO et al, 2007).

Os pacientes com AR podem permanecer com doença ativa apesar do tratamento com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* - DMARDs) sintéticos (ou não biológicos), como o metotrexato, leflunomida, azatioprina e ciclosporina. Por isto, desde 1997 novas terapias, como “agentes biológicos” (“DMARDs biológicos”), têm sido empregadas, demonstrando maior eficácia no tratamento da AR. Entre estes medicamentos existem DMARDs antagonistas do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (*infliximab*, *etanercept*, *adalimumab* e *golimumab*) e DMARDs não antagonistas do TNF- α (*abatacept*, *rituximab*, *anakinra* e *tocilizumab*) (STORAGE et al, 2010).

O aumento da utilização dos DMARDs, destacando-se os biológicos, associado aos relatos de infecções graves nos pacientes com AR que utilizam estes medicamentos, tem causado questionamentos relativos à origem destes quadros infecciosos (DORAN et al, 2002). Os mecanismos responsáveis pelo aumento do risco de infecções associado ao uso de “DMARDs biológicos” ainda não foram completamente esclarecidos. Porém, uma explicação plausível consiste no fato destes agentes apresentarem como alvo o TNF- α , a IL-1, as células B e as células T, que constituem componentes do sistema de defesa imune do hospedeiro.

Alguns ensaios controlados randomizados (ECR) sugeriram que pacientes com AR apresentam aumento do risco de infecções pelo uso de DMARDs

antagonistas do TNF- α quando comparado ao uso isolado de DMARDs sintéticos como o *metotrexate*. Keystone et al (2004) observaram uma frequência de 3,8% de infecções graves nos pacientes que usaram *adalimumab* e 0,5% naqueles que usaram apenas *metotrexate*. St Clair et al (2004) relataram 2,0% destas infecções nos pacientes que usaram *infliximab* e 0% naqueles que usaram apenas *metotrexate*. Este fato também foi verificado com a utilização dos DMARDs não antagonistas do TNF- α , como o *rituximab* (5,2 versus 3,7 por 100 pacientes-ano para uso de *metotrexate*) (COHEN et al, 2006) e o *abatacept* (2,9% versus 1,9%) (WEINBLATT et al, 2006). Porém, outros autores não encontraram este aumento tanto para o *rituximab* (EMERY et al, 2006), bem como para o *abatacept* (KREMER et al, 2005) e o *anakinra* (COHEN et al, 2004).

Estudos observacionais de DMARDs antagonistas do TNF- α (SALLIOT et al, 2009) mostraram que a prevalência de infecções graves varia de 6 a 18% com uma taxa de incidência de cerca de 6 eventos por 100 pacientes-anos.

Uma das maneiras de esclarecer temas controversos como o aumento da frequência de infecções graves concomitante ao uso de DMARDs biológicos consiste na realização de revisões sistemáticas (RS). Bongartz et al (2006) realizaram uma RS comparando antagonistas do TNF- α com DMARDs sintéticos. Os pacientes em uso de antagonistas do TNF- α mostraram o dobro do risco de infecções graves (*odds ratio* (OR) = 2,0; Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 1,3-3,1), definidas pela presença de risco de vida, necessidade de antibióticos parenterais ou de hospitalização.

Foram publicadas três RS que avaliaram os DMARDs não antagonistas do TNF- α (GARTLEHNER et al, 2006, SALLIOT et al, 2009; STORAGE et al, 2010). Gartlehner et al (2006) estudaram a eficácia e segurança comparativa de três DMARDs biológicos bloqueadores do TNF- α (*infliximab*, *adalimumab* e *etanercept*) e de um DMARD biológico inibidor da IL-1 (*anakinra*) para tratamento de artrite reumatoide em 18 estudos, tanto observacionais quanto experimentais. Estes autores não apresentaram nem resultados quantitativos nem tampouco qualitativos relacionados às infecções. Salliot et al (2009) avaliaram em 12 ensaios clínicos o risco de infecções graves durante o tratamento com três DMARDs

biológicos não bloqueadores do TNF- α (*rituximab*, *abatacept* e *anakinra*). Estes autores identificaram uma tendência ao aumento (sem significância estatística) de infecções graves durante o tratamento com *rituximab* (OR = 1,45; IC 95%: 0,56 – 3,73), *abatacept* (OR = 1,35; IC 95%: 0,78 – 2,32) e *anakinra* (OR = 2,75; IC 95%: 0,91 – 8,35). Storage et al (2010) realizaram uma RS abordando a eficácia e segurança do *abatacept*, *golimumab* e do *tocilizumab* mostrando que as infecções graves ocorreram em 1,3% a 12,7% dos pacientes que utilizaram *abatacept*. Ressaltaram, porém, que estas frequências eram mais elevadas nos controles que utilizaram apenas DMARDs sintéticos. Apesar de terem incluído tanto ensaios clínicos controlados quanto estudos observacionais, encontraram apenas um estudo observacional referente ao *abatacept*.

Destacamos a RS de Bernatsky et al (2010), que criticaram a utilização de ECR para avaliação de efeitos adversos (como infecções graves) porque apresentam duração mais curta, tamanho de amostras menores e critérios de inclusão mais rígidos do que os estudos observacionais, limitando o recrutamento a pacientes com menores risco potencial de infecções. Estes autores avaliaram apenas os DMARDs biológicos anti-TNF- α em estudos observacionais. Assim, ressaltamos que exceto para o *abatacept*, ainda não foram realizadas RS de estudos observacionais sobre o risco de infecções graves associado aos DMARDs não anti-TNF- α (*anakinra*, *rituximab* e *tocilizumab*).

O objetivo deste artigo é avaliar o risco de risco de infecções graves associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF- α (*anakinra*, *rituximab*, *abatacept* e *tocilizumab*) em pacientes com artrite reumatoide utilizando estudos observacionais.

Método

A descrição desta RS foi baseada na diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* (Liberati et al., 2009). Uma RS foi realizada para avaliar o risco de infecções graves nos pacientes com AR que fizeram uso dos seguintes DMARDs biológicos não anti-TNF- α : *anakinra*, *rituximab*, *abatacept* e *tocilizumab*. Foram selecionados exclusivamente estudos

observacionais longitudinais incluindo estudos de avaliação pós-comercialização e seguimentos de ensaios clínicos (*open label*).

Estratégias para busca de estudos e critérios de seleção

As buscas e o processo de revisão foram realizados de acordo com um protocolo pré-especificado restrito aos estudos observacionais que abordassem informações sobre infecções graves nos pacientes com AR que utilizaram os medicamentos de interesse desta revisão. A faixa etária foi superior a dezoito anos.

As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas: *PubMed*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scopus*, *Web of Science*, *Science Direct*, *Excerpta Medica Database (Embase)*, *Scielo* e *Scirus*. Para cada base foram elaboradas estratégias de busca combinando-se os seguintes descritores: *infection*, *bacterial infections*, *antirheumatic agents*, *adverse effects*, *therapeutic use*, *arthritis rheumatoid* e *drug therapy*. Não foram impostas restrições quanto ao idioma ou data de publicação. As estratégias completas de busca encontram-se no apêndice A. A base *Scirus* cobriu também literatura cinza (*grey*). As buscas foram iniciadas em 16 de março de 2009 e atualizadas até cinco de julho de 2010, abrangendo períodos anteriores, sem limitação de data de publicação. As listas de referências de todos os artigos foram investigadas manualmente à procura de novos artigos (referências cruzadas).

Foi criado um banco de dados das buscas eletrônicas, com o auxílio do programa *EndNote X1*. As citações duplicadas foram eliminadas. Os títulos e resumos potencialmente relevantes foram selecionados de forma independente pelos pares de revisores VPC/CAFA e VPC/SRLP. As divergências foram resolvidas por consenso e, quando necessário, pelo terceiro revisor. Os artigos referentes aos resumos selecionados foram também avaliados de forma independente pelos mesmos pares de revisores.

Extração de dados

A qualidade dos estudos inicialmente selecionados foi avaliada de forma independente pelos mesmos pares de revisores. Foram considerados adequados os estudos que abordassem o tratamento da AR com os medicamentos de interesse para nossa RS, cujos dados referentes às infecções estivessem apresentados de uma maneira explícita. Estudos que não satisfaziam estas condições foram excluídos. A extração independente dos dados foi baseada no preenchimento de um formulário padronizado com dados dos pacientes avaliados em cada estudo (apêndice B). Nesta etapa, as divergências também foram resolvidas por consenso e, quando necessário, pelo terceiro revisor. Os autores foram contactados para solicitação de dados necessários não contidos na versão publicada dos artigos.

Resultados

As buscas nas oito bases de dados forneceram inicialmente 1.583 resumos, dos quais 19 foram selecionados para leitura dos artigos completos. Além destes, foram selecionados 46 resumos por referências cruzadas, resultando em 65 estudos completos para serem avaliados. Destes, apenas sete estudos foram aprovados e incluídos na revisão sistemática: cinco *open label* (NUKI et al, 2002; FLEISHMANN et al, 2006; KEYSTONE et al, 2007, GENOVESE et al e SCHIFF et al, 2009), um estudo caso-controle aninhado em uma coorte (BRASSARD et al, 2006) e um estudo de coorte (LISTING et al, 2005). Os motivos para exclusão dos artigos selecionados encontram-se na figura 1.

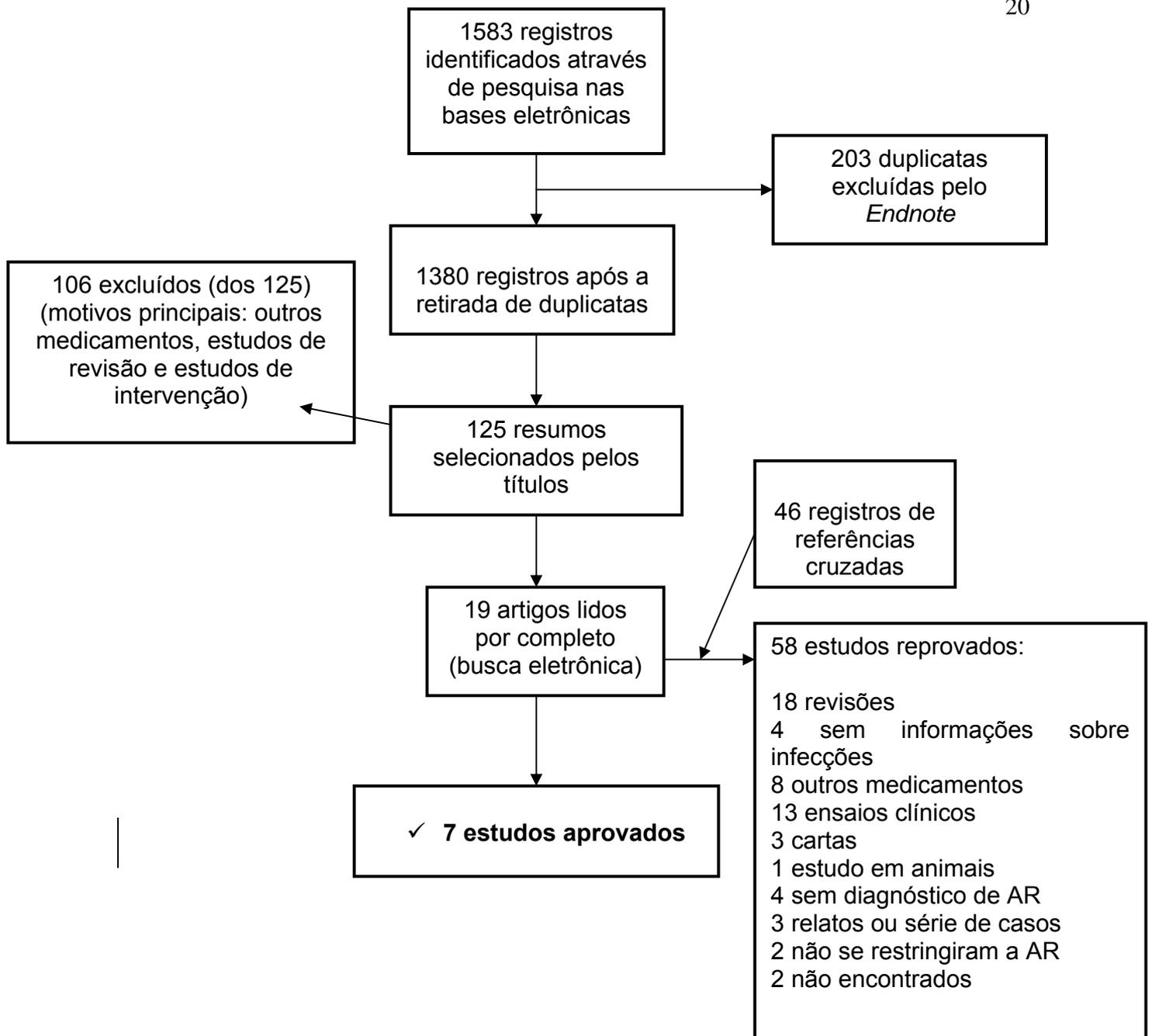


Fig.1. Diagrama de fluxo do processo de seleção dos artigos em cada etapa da revisão sistemática

A tabela 1 apresenta as características gerais de cada estudo. Os sete artigos incluídos nesta RS abordaram 5.166 pacientes com diagnóstico de AR de países europeus, dos Estados Unidos da América e do México, em estudos com duração de seis a 63 meses e que foram tratados com um dos três medicamentos (*anakinra*, *rituximab* e *abatacept*) avaliados nesta RS.

Anakinra

Um total de 2.896 pacientes foram medicados com *anakinra*, avaliados em quatro artigos com duração de 12 a 63 meses: um de coorte (LISTING et al, 2005), dois *open label* (NUKI et al, 2002 e FLEISCHMANN et al, 2006) e um caso-controle aninhado em coorte (BRASSARD et al, 2006) (Tabela 1).

Os pacientes avaliados nos três primeiros estudos eram predominantemente do sexo feminino, com média de idade de 54,4 anos, tempo médio de duração da AR variando de quatro a 13 anos e com AR muito ativa de acordo com o DAS28 (*disease activity score* - índice de atividade de doença baseado em 28 articulações), o número de articulações edemaciadas, o número de articulações dolorosas e a proteína C reativa. No único artigo que incluiu pacientes com comorbidades (Listing et al, 2005) foram observadas principalmente doença pulmonar crônica e diabetes *mellitus*. O uso de corticoesteroides pelos pacientes dos três primeiros estudos variou de 45,9% a 87,0% e o uso de DMARDs sintéticos de 71,4% a 80,5% (Tabela 2)

No quarto artigo, Brassard et al (2006) avaliaram exclusivamente o risco de tuberculose, agregando os dados demográficos da utilização de três DMARDs biológicos (*infliximab*, *etanercept* e *anakinra*). Apesar do contato com o autor, não obtivemos os dados demográficos específicos para o *anakinra*, bem como os sítios de infecção.

Na tabela 3 estão apresentados os quatro estudos nos quais foram relatados 147 episódios de infecções graves em 129 dos 2.896 pacientes tratados com *anakinra* (5,1%) com as respectivas incidências (frequências e taxas)

Chamam atenção as estimativas pontuais com frequências idênticas nos trabalhos de Nuki et al (2002) e Brassard et al (2006). Além disto, Fleischmann et al (2006) apresentaram uma estimativa cerca de oito vezes superior às apresentadas por estes autores e quatro vezes superior à apresentada por Listing et al (2005). Estes autores relataram apenas um caso de infecção grave. Tratava-se de um paciente que desenvolveu artrite infecciosa e evoluiu com osteomielite. Fleischmann et al (2006) relataram como infecções mais frequentes as pneumonias (23,8%) e as celulites (14,8%). Os únicos óbitos descritos em relação ao *anakinra* foram os três casos de sepse relatados por Fleischmann et al (2006), que não detalhou aspectos clínicos relacionados aos mesmos. Nuki (2002), apesar de responder nosso contato, também não especificou os sítios dos quatro casos de infecções graves que relatou e, embora tenha referido dois óbitos, não atribuiu os mesmos ao *anakinra*.

Rituximab

O *rituximab* foi administrado em 1.224 pacientes avaliados em dois estudos *open label* com durações de seis (KEYSTONE et al, 2007) e 12 meses (GENOVESE et al, 2009) (Tabela 1). Estes pacientes também eram predominantemente do sexo feminino com média de idade 51,8 anos, atividade elevada da AR de acordo com o DAS28 e tempo médio de duração da doença variando de 11 a 12 anos (Tabela 2).

Na tabela 3 estão apresentados os dois estudos referentes ao *rituximab* nos quais foram relatadas 72 infecções graves (5,9%) em um total de 1.224 pacientes tratados com este medicamento. Observamos que a incidência (frequências e taxas) de infecções graves apresentadas por Genovese et al (2009) foram superiores àquelas descritas por Keystone et al (2007). Estas infecções ocorreram em diversos sítios, principalmente trato respiratório superior (TRS), trato urinário e trato gastrointestinal.

Embora Genovese et al (2009) tenham especificado os sítios de infecção, Keystone et al (2007) não o fizeram. Este autor relatou dois óbitos que ocorreram

nos pacientes que utilizaram *rituximab*. Um destes foi um caso de broncopneumonia e o outro, um caso de sepse neutropênica após uso de trimetoprim.

Abatacept e tocilizumab

Em relação ao *abatacept*, foi selecionado apenas um estudo *open label* com duração de seis meses, no qual foram avaliados 1.046 pacientes com as características semelhantes de sexo, faixa etária, tempo de duração e atividade da AR relatadas nos estudos referentes ao *anakinra* e ao *rituximab*. Neste artigo as pneumonias e bronquites foram os principais tipos de infecção observados.

Por fim, nenhum estudo observacional que avaliasse infecções em pacientes com AR em uso de *tocilizumab*.

TABELA 1 - Descrição das sete publicações (2002-2009) sobre o risco de infecções graves em pacientes com artrite reumatóide associado ao uso de DMARDs* biológicos não anti-TNF- α

Fonte	Medicamento	Desenho	Origem dos pacientes	Tamanho amostral	Duração do estudo em meses
Nuki et al (2002)	<i>Anakinra</i>	<i>Open label</i>	Europa (11 países)	309	12
Listing et al (2005)	<i>Anakinra</i>	Coorte	Alemanha	70	18
Brassard et al (2006)	<i>Anakinra</i>	Caso-controle aninhado em coorte	EUA	1.414	63
Fleischmann Et al (2006)	<i>Anakinra</i>	<i>Open label</i>	EUA	1.103	36
Keystone et al (2007)	<i>Rituximab</i>	<i>Open label</i>	NI	1.039	6
Genovese et al (2009)	<i>Rituximab</i>	<i>Open label</i>	9 ensaios internacionais	185	12
Schiff et al ^Ω (2009)	<i>Abatacept</i>	<i>Open label</i>	EUA, Europa e México	1.046	6

* DMARDs *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*; Ω - incluídos pacientes que participaram dos seis meses iniciais do ensaio clínico controlado por placebo. EUA- Estados Unidos da América; NI – Não informado

TABELA 2 - Características clínico-demográficas das amostras de pacientes com artrite reumatóide nos estudos sobre o risco de infecções graves associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF- α

Autor (ano)	Medicamento	Tamanho amostral	% sexo feminino	Média de idade - anos (dp)	Atividade da artrite reumatoide	Tempo médio de duração da doença - anos (dp)	Comorbidades	Uso de corticoesteroides - n(%)	Uso de DMARDs não biológicos - n(%)	Número de DMARDs não biológicos (dp)
Nuki (2002)	<i>Anakinra</i>	309	75,1	52,8 (13,0)	NAD 33,5 (13,1) NAE 25,9 (9,3) PCR 3,9 (3,8)	4,0 (2,4)	NI	142 (45,9)	223 [@] (72,2)	1,2 [@] (1,0)
Listing (2005)	<i>Anakinra</i>	70	77,1	54,3 (11,6)	6,1 (1,2) ^{&}	13,0 (7,0-22,0) [*]	Doença pulmonar crônica: 12,9% Diabetes: 11,4% Psoríase: 1,4%	61 (87,0)	50 ^{\$} (71,4)	4,2 (1,9)
Brassard (2006)	<i>Anakinra</i>	1.414	NI	NI	NI	NI	Diabetes, silicose, insuficiência renal crônica, transplante de órgão sólido e carcinoma	NI	NI	NI
Fleischmann (2006) ^{Ω}	<i>Anakinra</i>	1.103	74,3	54,8 (19-85) #	NAD 22,2 (0-68) NAE 18,2 (0-66) PCR 2,67 (0,1-25,6)	10,3 (0,2-59,5) #	Excluídos diabetes e câncer	654 (59,3)	888 ^{\$} (80,5)	NI

Ω - incluídos pacientes que participaram dos seis meses iniciais do ensaio clínico controlado por placebo; dp -- desvio-padrão, DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs (drogas anti-reumáticas modificadoras de doença);

& - atividade da artrite reumatoide pelo DAS28 (dp) – índice de atividade da doença com 28 articulações (número de articulações edemaciadas (NAE), dolorosas (NAD) e proteína C reativa (PCR) ; # (mínimo e máximo), * - intervalo interquartil, @ - uso prévio de DMARDs não biológicos, @@ - uso prévio de DMARDs não biológicos exceto metotrexate

\$ - uso concomitante de DMARDs não biológicos, \$\$ - uso concomitante de DMARDs não biológicos exceto metotrexate., NI – não informado

TABELA 2 - Características CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS das amostras de pacientes com artrite reumatóide nos estudos sobre o risco de infecções graves associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF- α (continuação)

Autor (ano)	Medicamento	Tamanho da amostra	% de sexo feminino	Média de idade - anos (dp)	Atividade da artrite reumatoide	Tempo médio de duração da doença - anos (dp)	Comorbidades	Uso de cortico-esteroides - n (%)	Uso de DMARDs não biológicos - n (%)	Número de DMARDs não biológicos (dp)
Keystone (2007)	<i>Rituximab</i>	1.039	80,0	51,9 (11,4)	6,8 (1,0) &	11,2 (8,2)	Excluídos apenas pacientes com alterações no hemograma, enzimas hepáticas e creatinina	-	-	2,5 @ @ (1,6)
Genovese (2009)	<i>Rituximab</i>	185	78,4	51,2 (12,3)	7,0 (0,9) &	11,9 (9,2)	-	-	-	4,0 \$\$ (2,4)
Schiff 2009)	<i>Abatacept</i>	1.046	81,2	54,4 (12,4)	6,2 (0,7) &	11,6 (9,5)	-	611 (58,4)	1003 ^s (96,2)	

Ω - incluídos pacientes que participaram dos seis meses iniciais do ensaio clínico controlado por placebo; dp -- desvio-padrão, DMARDs – *disease modifying antirheumatic drugs* (drogas anti-reumáticas modificadoras de doença);

& - atividade da artrite reumatoide pelo DAS28 (dp) – índice de atividade da doença com 28 articulações (número de articulações edemaciadas (NAE), dolorosas (NAD) e proteína C reativa (PCR);

(mínimo e máximo), * - intervalo interquartil, @ - uso prévio de DMARDs não biológicos, @ @ - uso prévio de DMARDs não biológicos exceto metotrexate; \$ - uso concomitante de DMARDs não biológicos, \$\$ - uso concomitante de DMARDs não biológicos exceto metotrexate.

TABELA 3 - Resultados relativos ao risco de infecções graves associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF- α em pacientes com artrite reumatóide

Autor (ano)	Medicamento	Tamanho da amostra	Pacientes infectados (episódios de infecção)	Frequência (% absoluta) de infecções graves (IC 95%) #	Taxa de infecções graves /100 pessoas-ano (IC 95%)	Sítios de infecção – n (%)	Óbitos - n
Nuki (2002)	<i>Anakinra</i>	309	4 (4)	1,3 (0,4-3,3)	-	-	0 \$
Listing (2005)	<i>Anakinra</i>	70	1 (2)	2,9 (0,4-9,9)	3,2 (0,4 - 11,5)	Artrite infecciosa - 1 Osteomielite aguda -1	0
Brassard (2006)	<i>Anakinra</i>	1.414	19 (19)	1,3 (0,8-2,1)	-	-	0
Fleischmann Ω (2006)	<i>Anakinra</i>	1.103	105 (122)	11,1 (9,3-13,1)	5,4 (4,5 - 6,4)	Pneumonia 29 Celulite 18 Sepse 5 Outros 70	3 (sepse)

Ω - incluídos pacientes que participaram dos seis meses iniciais do ensaio clínico controlado por placebo

- calculados com o programa *WinPepi* com intervalos de confiança (IC) de 95% exatos de Fisher

\$ - o autor referiu a ocorrência de dois óbitos não atribuídos ao *anakinra*

n - número, ITU - infecção do trato urinário, ITRS - infecção do trato respiratório superior

DMARDs – *disease modifying antirheumatic drugs* (drogas anti-reumáticas modificadoras de doença);

TABELA 3 - Resultados relativos ao risco de infecções graves associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF- α em pacientes com artrite reumatóide (continuação)

Autor (ano)	Medicamento	Tamanho da amostra	Pacientes infectados (episódios de infecção)	Frequência (% absoluta) de infecções graves (IC 95%) #	Taxa de infecções graves /100 pessoas-ano (IC 95%)	Sítios de infecção – n (%)	Óbitos - n
Keystone (2007)	<i>Rituximab</i>	1.039	- (59)	5,7 (4,4 - 7,3)	5,1 (4,0 – 6,6)	ITRS - Bronquite - Sepse - ITU -	2 (broncpneumonia e sepse)
Genovese (2009)	<i>Rituximab</i>	185	12 (13)	7,0 (3,8 – 11,7)	7,0 (4,1 -12,0)	Gastroenterite 4 Pneumonia 2 Diverticulite 2 Bronquite 1 ITU 2 Celulite 1 Artrite séptica 1	0
Schiff ^Ω (2009)	<i>Abatacept</i>	1.046	25 (25)	2,4 (1,6 - 3,5)	-	Pneumonia 6 Bronquite 3	0

Ω - incluídos pacientes que participaram dos seis meses iniciais do ensaio clínico controlado por placebo

DMARDs – *disease modifying antirheumatic drugs* (drogas anti-reumáticas modificadoras de doença);

- calculados com o programa *WinPepi* com intervalos de confiança (IC) de 95% exatos de Fisher

\$ - o autor referiu a ocorrência de dois óbitos não atribuídos ao *anakinra*

n - número, ITU - infecção do trato urinário, ITRS - infecção do trato respiratório superior

Discussão

Esta RS compilou informações de 5.166 pacientes com diagnóstico de AR, que utilizaram *anakinra*, *rituximab* ou *abatacept*, dos quais 166 apresentaram infecções graves. Esta população compõe o total de pacientes estudados em sete artigos contendo dados observacionais sobre estas infecções, identificados após pesquisa meticulosa em oito bases de dados, sem restrição de idiomas e com pesquisa de referências cruzadas. Foram descritas frequências de 5,1 % de infecções graves temporalmente relacionadas ao tratamento com *anakinra*, 5,9% com *rituximab* e 2,4% com *abatacept*. Reações adversas aos medicamentos podem ser classificadas quanto à frequência como: comuns, quando acontecem de 1% a 10% dos casos, incomuns entre 0,1% a 1% e raros em menos de 0,1% dos casos (Meyboom & Egberts, 1999). Deste modo, podemos caracterizar nossos achados como eventos comuns, apesar das baixas frequências de infecções graves encontradas nesta RS e nas anteriores (SALLIOT et al, 2009; STORAGE et al, 2010) sobre os mesmos medicamentos. Estes, inclusive consideraram seguros os medicamentos estudados.

Um ponto forte da presente RS consiste na sua originalidade. Desconhecemos que tenham sido publicadas outras RS que abordassem estudos observacionais sobre infecções graves nos pacientes com AR tratados com dois (*anakinra* e *rituximab*) medicamentos da classe dos biológicos não anti-TNF α . Embora ECR sejam considerados padrão de referência para avaliação da eficácia de intervenções, como desejávamos estudar infecções graves, foram avaliados estudos observacionais os quais além de apresentarem um tempo de seguimento mais longo, incluem pacientes com comorbidades, com critérios de exclusão menos rígidos, Outro ponto forte consiste na inclusão do estudo de Brassard et al (2006) que avaliou exclusivamente casos de tuberculose. Estas infecções, apesar de graves, normalmente não requerem internações, mas não devem ser subestimadas.

Os medicamentos avaliados nesta RS foram estudados nas RS de Salliot et al (2009) e Storage et al (2010). Na RS de Salliot et al (2009) que incluiu apenas

ensaios controlados foram descritas 1,4% de infecções graves atribuídas ao *anakinra*, 2,3% ao *rituximab* e 2,5% ao *abatacept*. A incidência de infecções relacionadas ao uso do *abatacept* no presente estudo (2,4%) foi semelhante a identificada por Salliot et al (2009), possivelmente pelo curto tempo de acompanhamento do único artigo identificado (SCHIFF et al, 2009), que apesar de ser observacional, apresentou um tempo de duração de apenas 6 meses, enquanto Salliot et al (2009) avaliaram ECR com durações de até 12 meses. Os pacientes dos ensaios controlados que receberam *anakinra* (SALLIOT et al, 2009) apresentavam comorbidades semelhantes aos da clientela avaliada nesta RS, tais como doença pulmonar crônica e diabetes *mellitus*. Outra explicação para maior incidência detectada em nossa RS de eventos adversos relacionados ao uso de *anakinra* reside no acompanhamento mais longo de 12 a 36 meses no conjunto de estudos selecionados, enquanto a RS de Salliot et al (2009) incluiu estudos com cerca de seis meses de duração, possivelmente impedindo a observação de mais episódios de infecções graves.

Nos trabalhos que avaliaram o *anakinra*, detectou-se grande heterogeneidade nas taxas de eventos entre os estudos incluídos. O estudo de maior amostra (1.103 pacientes) e tempo de acompanhamento mais longo (36 meses) (Fleischmann, 2006) relatou maior frequência de infecções graves, além de três óbitos, comparado às infecções relatadas por Nuki et al (2002) (12 meses) e Listing et al (2005) (18 meses). Não podemos atribuir estas diferenças a fatores clínicos tais como faixa etária dos pacientes, atividade e tempo de duração da AR, bem como frequência de uso prévio ou concomitante de DMARDs sintéticos ou corticoesteroides.

Os tempos de seguimentos de seis a 12 meses nos estudos incluídos em nossa RS que avaliaram *rituximab* (KEYSTONE et al, 2007 e GENOVESE et al, 2009) foram semelhantes aos dos estudos incluídos por SALLIOT et al (2009). Assim, a frequência mais elevada de infecções graves com uso de *rituximab* na presente RS poderia ser parcialmente creditada ao critério de inclusão de pacientes de um dos artigos (KEYSTONE et al, 2007), que admitiu diabéticos, fato não permitido em ensaios controlados (SALLIOT et al, 2009). Por outro lado, a

diferença no tempo de acompanhamento pode ser um motivo para a maior incidência de infecções encontrada por Genovese et al (2009) (12 meses) comparado a Keystone et al (2007) (seis meses). Como o mecanismo de ação do *rituximab* está relacionado à depleção dos linfócitos B, uma explicação plausível seria o fato desta depleção perpetuar-se por um período superior aos seis meses.

Em relação aos sítios de infecção, os pacientes que utilizaram *anakinra* na nossa RS e na de Salliot et al (2009) apresentaram o trato respiratório como principal sítio de infecções. Estes autores não observaram nenhum óbito relacionado a este medicamento em 2.062 pacientes, enquanto observamos três óbitos em 2.896 pacientes (0,1%), provavelmente também devido a uma possível maior gravidade dos nossos pacientes e maiores tempos de seguimento dos estudos. Em relação ao *rituximab*, os tratos respiratório, urinário e gastrointestinal foram também os principais sítios de infecções graves em ambas RS. No nosso caso observamos dois óbitos em 1.224 pacientes (0,2%), enquanto Salliot et al (2009) observaram apenas um em 745 (0,1%). Tanto este óbito, quanto um dos observados no nosso estudo foram relacionados à broncopneumonia. Finalmente, em relação ao *abatacept*, o trato respiratório também foi o mais afetado pelas infecções graves no nosso caso e no de Salliot et al (2009), não tendo sido observados óbitos em nenhum deles.

Dos medicamentos estudados nesta RS foi abordado por Storage et al (2010) apenas o *abatacept*. Estes autores avaliaram 12 ECR e um estudo *open label*, com durações de 85 dias a 5 anos e encontraram 5,9% de infecções graves. Também observaram que o trato respiratório foi o principal sítio destas infecções graves, porém sem relatar quantos óbitos ocorreram devido a estas.

Esta preponderância das infecções respiratórias também foi encontrada em estudos referentes aos registros de medicamentos biológicos (TITTON et al, 2011 e BIOBADASER, 2011). Nestes, apesar de serem apresentados dados de efeitos adversos (inclusive infecções graves) de vários medicamentos biológicos, são agrupados os medicamentos e as enfermidades. No primeiro (TITTON et al, 2011), realizado em 23 centros no Brasil, verificou-se uma maior frequência de infecções respiratórias como um todo (38,7%). Em relação ao BIOBADASER

(2011), as infecções respiratórias ocorreram em 14,6 % dos casos em 14 centros na Espanha.

O número de estudos observacionais publicados sobre este tema é escasso ou inexistente. Esta é uma limitação que ocorreu no nosso estudo e em outras RS publicadas sobre DMARDs biológicos não antagonistas do TNF- α (ALONSO-RUIZ et al, 2008; SALLIOT et al, 2009;). Além disto, apesar de termos selecionado exclusivamente estudos observacionais, a maioria (cinco dos sete) descreveu um período de acompanhamento de até dois anos, limitando a observação de mais episódios de infecções graves. Outro aspecto que limita as RS de estudos *open label* consiste no fato de não haver um grupo controle, impedindo o estabelecimento de causalidade entre o tratamento e as infecções graves como seu efeito adverso. Em que pesem as tentativas de contato com os autores dos estudos abordados nesta RS, não conseguimos obter alguns dados importantes em relação às características dos pacientes e aos sítios de infecções. Com o objetivo de minimizar o viés de publicação foi avaliada a base *Scirus*, em busca de *gray literature*, mas esta estratégia não acrescentou novos estudos.

Não houve uma incidência expressiva de infecções graves nos pacientes que utilizaram estes medicamentos apesar de ter sido observado que as mesmas não podem ser consideradas eventos raros. Deste modo, acreditamos que são necessários estudos mais longos, desenhados especificamente para avaliar infecções graves para que possamos melhor observar a incidência das mesmas. Os bancos de registros de medicamentos podem ser fontes úteis de avaliação das infecções graves. Uma estratégia futura para uma avaliação mais adequada das infecções graves causadas por estes medicamentos pode ser o contato direto com os responsáveis por estes bancos.

Apesar de não termos avaliado a eficácia dos DMARDs biológicos não antagonistas do TNF- α , a mesma já foi demonstrada em vários estudos (MAXWELL & SINGH, 2010; BAGUST, 2009; MERTELS & SINGH, 2009). Deste modo, ressaltamos que a relação risco-benefício dos mesmos deve ser muito bem avaliada. Os pacientes devem ser monitorados de forma rigorosa com vigilância ativa em relação às infecções em geral e particularmente àquelas mais graves.

Referências bibliográficas

Alonso-Ruiz, A., J.I. Pijoan, E. Ansuategui, et al. (2008). "Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety." BMC Musculoskeletal Disorders. **52**(9): 2-27.

Bagust, A., A. Boland, et al. (2009). "Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis." Health Technol Assess **13 Suppl 2**: 23-9.

Bernatsky, S., Y. Habel, et al. (2010). "Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists." J Rheumatol **37**(5): 928-31.

Bértolo, M. B.; Brenol, C. V.; Schainberg C. G.; Neubarth, F.; Lima, F. A. C; Ieda Laurindo, I. M , et al (2007). "Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide" Rev. Bras. Reumatol. **47** (3):151-9

BIOBADASER *website*. <http://www.biobadaser.ser.es/>. Acessado em maio de 2011

Bongartz, T., A. J. Sutton, et al. (2006). "Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials." Jama **295**(19): 2275-85.

Brassard, P., A. Kezouh, et al. (2006). "Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis." Clin Infect Dis **43**(6): 717-22.

Cohen, B. S; Moreland, L. W.; Cush, J. J. et al (2004). "A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with backgroundmethotrexate" Ann Rheum Dis ;**63** (9):1062–8

Cohen, S. B.; Emery,P; Greenwald, M. W.; Dougados, M.; Furie, R.A.; Genovese, M. C.; et al (2006) " Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy" Arthritis Rheum, **54**(9): 2793–806

Doran, M. F., C. S. Crowson, et al. (2002). "Predictors of infection in rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **46**(9): 2294-300.

Emery, P; Fleischmann,R; Filipowicz-Sosnowska,A; et al (2006). "The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment results of a phase iib randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial" Arthritis Rheumatism **54**(5), 1390–1400

Fleischmann, R. M., J. Tesser, et al. (2006). "Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **65**(8): 1006-12.

Gartlehner, G., R. A. Hansen, et al. (2006). "The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis." J Rheumatol **33**(12): 2398-408.

Genovese, M. C., F. C. Breedveld, et al. (2009). "Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients." Ann Rheum Dis **68**(12): 1894-7.

Keystone, E., R. Fleischmann, et al. (2007). "Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis." Arthritis Rheum **56**(12): 3896-908.

Kremer, J. M.; Dougados, M.; Emery, P. et al (2005). "Treatment of Rheumatoid Arthritis With the Selective Costimulation Modulator Abatacept Twelve-Month Results of a Phase IIb, Double-Blind, Randomized,Placebo-Controlled Trial" Arthritis Rheum **52**(8),2263–71

Liberati, A., D. G. Altman, et al. (2009). "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration." J Clin Epidemiol **62**(10): e1-34.

Listing, J., A. Strangfeld, et al. (2005). "Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents." Arthritis Rheum **52**(11): 3403-12.

Maxwell LJ, Singh JA. (2010). "Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review." J Rheumatol **37**(2):234-45.

Mertens, M. and J. A. Singh (2009). "Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review." J Rheumatol **36**(6): 11

Mota, L. M., I. M. Laurindo, (2010). et al. "[Early rheumatoid arthritis: concepts]." Rev Assoc Med Bras **56**(2): 227-9.

Nuki, G., B. Bresnihan, et al. (2002). "Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Arthritis Rheum **46**(11): 2838-46.

Salliot, C., M. Dougados, et al. (2009). "Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials." Ann Rheum Dis **68**(1): 25-32.

Schiff, M., C. Pritchard, et al. (2009). "The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial." Ann Rheum Dis **68**(11): 1

St.Clair, E. W.; van der Heijde, D. M. F. M.; Smolen, J. S.; Maini, R N; Bathon J. M.; Emery, P.; et al (2004). "Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial." Arthritis Rheum.; **50**(11):3432-43.

Storage, S. S.; Agrawal, H. and Furst, D. E. (2010). "Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis" Korean J Intern Med **25**(1):1-17

Titton, D. C; Silveira, I. Guimarães, Louzada-Junior, et al (2011). "Registro Brasileiro de Biológicos: processo de implementação e resultados preliminares" Revista Brasileira de Reumatologia **51**(2):145-60.

Weinblatt, M.W; Combe, B; Covucci,A; Aranda, R.; Becker, J. C. and Keystone, E. (2006). "Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study" Arthritis rheum **54** (9): 2807–16

Anexo A- estratégias de identificação de estudos por bases eletrônicas de dados

Excerpta Medica Base (EMBASE) - 'bacterial infection'/exp AND 'antirheumatic agent'/dd_ae AND 'rheumatoid arthritis'/exp

Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) –
artrite reumatoide [Palavras] and infecção [Palavras] or infecção bacteriana [Palavras]

PubMed - ((infection[MeSH Terms] OR bacterial infections[MeSH Terms]) AND (antirheumatic agents/adverse effects[MeSH Terms] OR Antirheumatic Agents/therapeutic use[MeSH Terms])) AND (arthritis, rheumatoid/drug therapy[MeSH Terms])

Science Direct - FULL-TEXT((bacterial infections)) and FULL-TEXT ((Antirheumatic agents and (adverse or side) and (effect* or reaction or event*)) and (rheumatoid arthritis and (treatment or drug therapy or therapy)))

Scientific Electronic Library Online (SciELO) - (infecções or infecção) and (artrite reumatoide) –

Scirus - (infections AND (adverse effects) AND BIOLOGICS (keyword:"RHEUMATOID ARTHRITIS"))

Scopus - ((ALL((bacterial infection\$))) AND (ALL(((adverse OR side OR reaction) AND effect*)))) AND (ALL((arthritis rheumatoid AND antirheumatic agent\$)))

Web of Science - Topic = (((adverse OR side OR reaction) AND effect*)) AND Topic=((arthritis rheumatoid AND antirheumatic agent\$)) AND Topic=((infection* OR (bacterial infection*)))

ANEXO B**FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS POR ARTIGO**

Estudos observacionais de infecções graves em artrite reumatóide:
uma revisão sistemática de medicamentos biológicos não anti-TNFalfa

Revisor: ____
Código do artigo: ____

PARECER:
1. Aprovado ____ 2. Reprovado ____

1. Dados da publicação:

1.1. Título do artigo:

1.2. Autores:

Referência completa

1.3.1. Nome do periódico:

1.3.2. Ano do periódico:

____ _

1.3.3. Volume do periódico:

____ _

1.3.4. Número do periódico:

____ _

1.3.5. Página inicial do artigo:

____ _

1.3.6. Página final do artigo:

____ _

1.4. Forma de recuperação:

- 1. Busca eletrônica _____
- 2. Lista de referências _____
- 3. Contato com autor(es) _____

2. Medidas de associação

Ajustado		Bruto	
Odds ratio	_____ IC 95%	Odds ratio	_____ IC 95%
Risco relativo	_____ IC 95%	Risco relativo	_____ IC 95%
Razão de prevalência	_____ IC 95%	Razão de prevalência	_____ IC 95%
Hazard ratio	_____ IC 95%	Hazard ratio	_____ IC 95%

3. Ano do estudo _____

4. Duração do estudo _____

5. Local:

1. Ambulatorial _____
2. Hospitalar _____
3. Emergência _____

6. Fonte do dado:

1. Primário _____
2. Secundário _____

7. Tamanho da amostra N: _____

8. Delineamento do estudo:

1. Pós marketing _____
2. Caso controle _____
3. Coorte _____
4. Open label _____

9. Descrição da população:

1. Sexo _____% Fem _____% Masc
2. Idade _____

10. Comorbidades

1. CA ____
2. Diabetes ____
3. Insuficiência renal ____
4. Transplantado ____
5. Outros ____

11. Atividade da Artrite Reumatóide (DAS) _____**12. Episódio de infecção:**

11.1 N° de eventos ____

11.2 N° de pacientes com o evento ____

11.3 Gravidade do evento ____

11.4 Tempo até o desfecho ____

13. Tipos de infecção:

	<i>anakinra</i>	<i>rituximab</i>	<i>abatacept</i>	<i>tocilizumab</i>
Tuberculose	Freq_____	Freq_____	Freq_____	Freq_____
Sinusite	Freq_____	Freq_____	Freq_____	Freq_____
Otite	Freq_____	Freq_____	Freq_____	Freq_____
Pneumonia	Freq_____	Freq_____	Freq_____	Freq_____
sepsis	Freq_____	Freq_____	Freq_____	Freq_____
Infecção do trato urinário	Freq_____	Freq_____	Freq_____	Freq_____
outros	Freq_____	Freq_____	Freq_____	Freq_____

14. Avaliação de qualidade:

Unidade de alocação:

1. Aleatória (2) _____
2. Quase aleatória(1) _____
3. Concorrente (0) _____

Presença de diferenças de base:

1. Nenhuma diferença na base ou ajuste (2) _____
2. Diferença sem ajuste (1) _____
3. Características de base não relatadas (0) _____

Objetividade:

1. Desfecho objetivo ou subjetivo com mascaramento (2) _____
2. Desfecho subjetivo sem cegamento, mas claramente definido (1) _____
3. Desfecho subjetivo sem cegamento e mal definido (0) _____

Seguimento completo:

1. > 90% (2) _____
2. 80-90% (1) _____
3. < 80% (0) _____

15. Referências cruzadas ainda não selecionadas:

5 Conclusões

Foram descritas nesta revisão sistemática frequências de 5,1 % de infecções graves temporalmente relacionadas ao tratamento com ao *anakinra*, 5,9% ao *rituximab* e 2,4% ao *abatacept*.

Tanto a atividade da artrite reumatóide, quanto a presença de comorbidades e uso de corticoesteroides não parecem ter sido as principais causas para a incidência de infecções graves detectada em nossa revisão em relação ao *anakinra*. Acreditamos que uma explicação mais plausível para nossos achados seja o tempo de acompanhamento de 12 a 36 meses no conjunto de estudos selecionados.

Em relação ao *rituximab*, a frequência elevada de infecções graves com seu uso na presente revisão sistemática, poderia ser parcialmente creditada ao critério de inclusão de pacientes. Um dos artigos selecionados admitiu diabéticos e no outro, os pacientes puderam receber quaisquer DMARDs sintéticos, sem restrições de doses.

O *abatacept* foi avaliado em apenas um estudo e a menor frequência de infecções graves em relação ao *anakinra* e *rituximab* pode ser explicada pela duração de apenas seis meses do único estudo que avaliou este medicamento.

Os pacientes que utilizaram *anakinra* e *abatacept* apresentaram o trato respiratório como principal sítio de infecções. No caso do *rituximab*, os tratos respiratório, urinário e gastrointestinal foram os principais sítios de infecções graves.

São necessários estudos mais longos, desenhados especificamente para avaliar infecções graves como eventos adversos destes medicamentos, para que possamos avaliar melhor a incidência das mesmas.

6 Referências bibliográficas

Alonso-Ruiz, A., J.I. Pijoan, E. Ansuategui, et al. (2008). "Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety." BMC Musculoskeletal Disorders. **52**(9): 2-27.

Andrade CAF. Efeitos dos Contraceptivos orais e da Terapia de Reposição Hormonal sobre a Artrite Reumatóide: Abordagem pela utilização de Meta-análises. Rio de Janeiro. Tese (Doutorado) - Escola Nacional de Saúde Pública; 2003.

Bernatsky, S., Y. Habel, et al. (2010). "Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists." J Rheumatol **37**(5): 928-31.

Bértolo, M. B.; Brenol, C. V.; Schainberg C.G.; Neubarth, F.; Lima, F.A.C.; Ieda Laurindo, I. M., et al (2007). "Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide" Rev. Bras. Reumatol. **47** (3):151-9

Bongartz, T., A. J. Sutton, et al. (2006). "Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials." Jama **295**(19): 2275-85.

Brassard, P., A. Kezouh, et al. (2006). "Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis." Clin Infect Dis **43**(6): 717-22.

Carmona, L., C. Hernandez-Garcia, et al. (2003). "Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis." J Rheumatol **30**(7): 1436-9.

Cohen, B. S; Moreland, L. W.; Cush, J. J. et al (2004). "A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with backgroundmethotrexate" Ann Rheum Dis ;**63** (9):1062–8

Cohen, S. B.; Emery, P; Greenwald, M. W.; Dougados, M.; Furie, R.A.; Genovese, M. C.; et al (2006) " Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy" Arthritis Rheum, **54**(9): 2793–806

Coutinho ESF. Meta-análise. In: Medronho A. R., Bloch K.V., Luiz, R.R., Werneck G.L. Epidemiologia. 2ª edição. São Paulo: Atheneu; 2008; 289-99.

Curtis, J. R., N. Patkar, et al. (2007). "Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists." Arthritis Rheum **56**(4): 1125-33.

Da Silva, J. A. P, (1995). "Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses." Annals of the Rheumatic Diseases, 54:6-16.

Donahue, K. E., G. Gartlehner, et al. (2008). "Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis." Ann Intern Med **148**(2): 124-34.

Doran, M. F., C. S. Crowson, et al. (2002a). "Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study." Arthritis Rheum **46**(9): 2287-93

Doran, M. F., C. S. Crowson, et al. (2002b). "Predictors of infection in rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **46**(9): 2294-300.

Egger, M. and G. D. Smith (1997). "Meta-Analysis. Potentials and promise." Bmj **315**(7119): 1371-4.

Egger, M.; Smith G.D; Altman D.G. Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in context. Londres: BMJ Publishing group. 2nd ed, 2001.

Emery, P; Fleischmann, R; Filipowicz-Sosnowska, A; et al (2006). "The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment results of a phase iib randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial" Arthritis Rheumatism **54**(5), 1390–1400

Firestein, G. S., Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelley, W. N.; Harris, E. D.; Ruddy, S.; Sledge, C. B., eds. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, P. A. W. B. Saunders:851-89, 1997.

Fleischmann, R. M., J. Tesser, et al. (2006). "Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **65**(8): 1006-12.
 Gardam, M. A., E. C. Keystone, et al. (2003). "Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management." *Lancet Infect Dis* **3**(3): 148-55.

Gartlehner, G., R. A. Hansen, et al. (2006). "The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis." *J Rheumatol* **33**(12): 2398-408.

Greenland, S., 1998. Meta-analysis. In: *Modern Epidemiology* (Rothman, K. J. & Greenland, S.). 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.

Hamilton, C. D. (2004). "Infectious complications of treatment with biologic agents." *Curr Opin Rheumatol* **16**(4): 393-8.

Harris, E. D. JR., (2000). "Risk factors for and possible causes of rheumatoid arthritis." *UpToDate*, 8.2.

Keane, J. and B. Bresnihan (2008). "Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies." *Curr Opin Rheumatol* **20**(4): 443-9.

Keystone, E. C; Kavanaugh, A. F.; Sharp, J. T.; Tannenbaum, H.; Hua, Y; Teoh, L. S.; et al (2004) "Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in Patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial" *Arthritis & Rheumatism* **50** (5):1400–11

Kremer, J. M.; Dougados, M.; Emery, P. et al (2005). "Treatment of Rheumatoid Arthritis With the Selective Costimulation Modulator Abatacept Twelve-Month Results of a Phase IIb, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial" *Arthritis Rheum* **52**(8),2263–71

Kroesen, S., A. F. Widmer, et al. (2003). "Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy." Rheumatology (Oxford) **42**(5): 617-21.

Lajas, C., L. Abasolo, et al. (2003). "Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study." Arthritis Rheum **49**(1): 64-70.

Leombruno, J. P., T. R. Einarson, et al. (2009). "The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events." Ann Rheum Dis **68**(7): 1136-45.

Loke, Y. K., D. Price, et al. (2007). "Systematic reviews of adverse effects: framework for a structured approach." BMC Med Res Methodol **7**: 32.

Louzada-Junior Paulo, Souza Branca Dias Batista, Toledo Roberto Acayaba, Ciconelli Rozana Mesquita. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatóide no estado de São Paulo, Brasil. Rev. Bras. Reumatol. [periódico na Internet]. 2007 Abr [citado 2011 Mar 15]; **47**(2): 84-90.

Macintosh, E. (1996). "The cost of rheumatoid arthritis (abstract)." British Journal of Rheumatology **35**: 781-790.

Marques Neto J.F., Gonçalves H.T., Langen F.L.F.O.B. et al (1993) "Estudo multicêntrico da prevalência de artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira." Revista Brasileira de Reumatologia, **33**:169-173.

Masi, A. T., S. L. Feigenbaum, et al. (1995). "Integrated hormonal-immunological-vascular (H-I-V triad) systems interactions in the rheumatic diseases." Clin Exp Rheumatol **13**(2): 203-16.

Mota, L. M., I. M. Laurindo, et al. "[Early rheumatoid arthritis: concepts]." Rev Assoc Med Bras **56**(2): 227-9.

Nuki, G., B. Bresnihan, et al. (2002). "Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Arthritis Rheum **46**(11): 2838-46.

Roach, D. R., A. G. Bean, et al. (2002). "TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection." J Immunol **168**(9): 4620-7.

Salliot, C., M. Dougados, et al. (2009). "Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials." Ann Rheum Dis **68**(1): 25-32.

Scott, D. L., D. P. Symmons, et al. (1987). "Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years." Lancet **1**(8542): 1108-11.

Sena, E. R., Barros, P.A.L., Silva, O. E., Costa, F.I., Pereira, B.V.L., Ciconelli, M.A., Ferraz, B.M., (2004). "Prevalence of rheumatic disease in Brazil: A study using the COPCORD approach." The journal of Rheumatology. 31:3.

St.Clair, E. W.; van der Heijde, D. M. F. M.; Smolen, J. S.; Maini, R N; Bathon J. M.; Emery, P.; et al (2004) "Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial." Arthritis Rheum.; **50**(11):3432-43.

Storage, S. S.; Agrawal, H. and Furst, D. E. (2010). "Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis" Korean J Intern Med **25**(1):1-17

Sutton, J. A.; Abranms, R.K.; Jones, R.D.; Sheldon, A.T.; Song, F. Methods for Meta-Analysis in Medical Research: Leicester: Wiley e sons, Ltda, 2000.

Swierkot, J. and J. Szechinski (2006). "Methotrexate in rheumatoid arthritis." Pharmacol Rep **58**(4): 473-92.

Thompson, A. E., S. W. Rieder, et al. (2011) "TNF therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials." Arthritis Rheum.

Titton, D. C., I. G. Silveira, et al. "Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results." Rev Bras Reumatol **51**(2): 152-160.

Van Zeben, D. B. F. C. (1996). "Prognostic factors in rheumatoid arthritis." The journal of Rheumatology **23 (suppl 44)**: 31-33.

Wallis, R. S., M.S. Border, J.Y. Wong, et al (2004). "Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists." Clinical Infectious Disease **38**: 1261-1265.

Weinblatt, M.W; Combe, B; Covucci,A; Aranda, R.; Becker, J. C. and Keystone, E. (2006). "Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study" Arthritis rheum **54** (9): 2807–16

Wiens, A., R. Venson, et al. "Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis." Pharmacotherapy **30**(4): 339-53.

Wolfe, F. and M. A. Cathey (1991). "The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis." J Rheumatol **18**(9): 1298-306.

Wolfe, F., K. Michaud, et al. (2004). "Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy." Arthritis Rheum **50**(2): 372-9.

Yelin, E. and L. A. Wanke (1999). "An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline." Arthritis Rheum **42**(6): 1209-18.