



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

VANDER FERNANDES

**Avaliação do uso de terapias biológicas em pacientes com
artrite reumatoide no Estado de Mato Grosso, Brasil.**

**Goiânia
2012**

VANDER FERNANDES

**Avaliação do uso de terapias biológicas em pacientes com
artrite reumatoide no Estado de Mato Grosso, Brasil.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Nilzio Antonio da Silva

Goiânia

2012

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG mr**

F363a Fernandes, Vander.
Avaliação do uso de terapias biológicas em pacientes com
artrite reumatoide no Estado de Mato Grosso, Brasil/ Vander
Fernandes. – Goiânia, 2012.
84 f.: figs, tabs.

Orientador: Prof. Dr. Nilzio Antonio da Silva.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2012.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras, tabelas, abreviaturas, siglas e símbolos.

1. Artrite reumatoide – Tratamento – Mato Grosso
(Estado). 2. Terapias biológicas. I. Título.

CDU: 616.72-002(817.2)

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás

BANCA EXAMINADORA

Aluno(a): Vander Fernandes

Orientador(a): Prof. Dr. Nilzio Antonio da Silva

Membros:

1. Prof. Dr. Nilzio Antonio da Silva

2. Prof. Dra. Jozelia Rêgo

3. Prof. Dra. Licia Maria Henrique da Mota

4. Prof. Dr. Luiz Sergio Guedes Barbosa

5. Prof. Dr. Antonio Carlos Ximenes

Suplentes:

6. Prof. Dr. Salvador Rassi

7. Prof. Dra. Denise Sisterolli

Data: 09/08/2012

DEDICATÓRIA

À Deus, que ilumina os meus caminhos e que, a cada dia, me permite a dádiva de viver com alegria;

Aos meus pais, João e Edina, que apesar da distância, sempre apoiaram e incentivaram mais essa missão, fazendo que eu encontrasse a força e perseverança.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Nilzio Antonio da Silva, grande mestre e apoiador para que eu assumisse este grande desafio, sempre com serenidade, competência, conhecimento e, principalmente, amizade;

Ao Professor Cor Jesus Fernandes Fontes, que me guiou desde os primeiros passos na Medicina, sempre presente e disposto a contribuir com nosso desenvolvimento profissional e científico;

Ao Professor Carlo Ralph De Musis, pela presteza e companheirismo nos momentos de dificuldades, emprestando seu conhecimento ímpar;

Meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

Dedicatória	
Agradecimentos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	
Resumo	
Abstract	
1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Definição, epidemiologia e etiologia da artrite reumatoide	18
1.2. Patogênese da artrite reumatoide	19
1.3. Quadro clínico e critério de classificação da artrite reumatoide	23
1.4. Terapias biológicas no tratamento da artrite reumatoide	26
1.5. Uso de índices de atividade da doença (ICAD) no seguimento da artrite reumatoide	35
1.6. Realidade brasileira e do Estado de Mato Grosso – Brasil no uso de terapias biológicas para tratamento da artrite reumatoide	37
1.7. Justificativa	38
2. OBJETIVOS	40
2.1. Geral	40
2.2. Específicos.....	40
3. MÉTODOS	41
3.1. Critérios de inclusão	42
3.2. Critérios de exclusão	42
3.3. Grupos do estudo	42
3.4. Análise estatística	44
4. RESULTADOS	45
4.1. Resultados referentes ao grupo I	45
4.2. Resultados referentes ao grupo II	50
4.3. Dados comparativos entre os dois grupos.....	54
5. DISCUSSÃO	56
6. CONCLUSÕES	65
7. REFERÊNCIAS	66
8. ANEXOS	80
8.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	81
8.2. Termo de consentimento livre e esclarecido	82
8.3. Formulários de coleta de dados	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com AR dos grupos I e II, em uso de terapias biológicas, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	45
Tabela 2. Exames laboratoriais dos pacientes em tratamento para AR do grupo I, antes do início de terapia biológica, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	46
Tabela 3. Distribuição dos eventos adversos dos pacientes em tratamento para AR do grupo I, após uso da 1ª terapia biológica, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	47
Tabela 4. Exames laboratoriais dos pacientes em tratamento por AR do grupo I, após uso de terapia biológica, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	49
Tabela 5. Distribuição do índice de atividade da doença (DAS28-VHS) dos pacientes em tratamento para AR do grupo I, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	50
Tabela 6. Distribuição dos exames laboratoriais dos pacientes em tratamento por AR do grupo II, antes e depois do uso de terapia biológica por 24 semanas, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	52
Tabela 7. Distribuição do índice de atividade da doença (DAS28-VHS) dos pacientes em tratamento por AR do grupo II, antes e após 6 meses de terapia biológica, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	53
Tabela 8. Distribuição dos eventos adversos dos pacientes em tratamento para AR do grupo II, após uso de terapia biológica, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	54

Tabela 9. Comparação entre os exames laboratoriais dos pacientes em tratamento por AR dos grupos I e II, após uso de terapias biológicas, no estado de Mato Grosso, Brasil.....54

Tabela 10. Comparação entre o índice de atividade da doença (DAS28-VHS) dos pacientes em tratamento por AR dos grupos I e II, após uso de terapias biológicas, no estado de Mato Grosso, Brasil.....55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Critério ACR/EULAR 2010 de classificação para AR..	25
Figura 2. Critério ACR/1987 de classificação para AR.....	26
Figura 3. Avaliação do atendimento prestado pela farmácia de alto custo (SUS) por parte dos pacientes do grupo I, em tratamento para AR, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	46
Figura 4. Distribuição da primeira medicação biológica prescrita aos pacientes do grupo I, em tratamento para AR, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	47
Figura 5. Distribuição dos motivos de suspensão do 1º biológico, em pacientes em tratamento por AR do grupo I, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	48
Figura 6. Distribuição do segundo biológico prescrito para pacientes em tratamento por AR do grupo I, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	49
Figura 7. Distribuição dos pacientes em tratamento por AR do grupo II, no estado de Mato Grosso, Brasil, de acordo com o sistema de saúde utilizado.....	50
Figura 8. Avaliação do atendimento prestado pela farmácia de alto custo (SUS) por parte dos pacientes em tratamento por AR do grupo II, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	51
Figura 9. Distribuição do primeiro biológico prescrito aos pacientes em tratamento por AR do grupo II, no estado de Mato Grosso, Brasil.....	52

Figura 10. Distribuição do índice de atividade da doença (DAS28) no grupo 2, por classe, comparativo entre antes e após 24 semanas do início da terapia biológica.....53

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

AAPC – anticorpos antiproteína/peptídeo citrulinado cíclico
ABA – abatacepte
ACR – American College of Rheumatology
ADA – adalimumabe
ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anti-CCP – anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico
AP – ântero-posterior
APC – célula apresentadora de antígeno
AR – artrite reumatoide
CDAI – clinical disease activity index
cm – centímetro
CMTC – carpometacarpiana
CZP – certolizumabe
DAS28 – disease activity score 28 joints
dl – decilitro
DMCD – drogas modificadoras do curso da doença
ETN – etanercepte
EULAR – European League Against Rheumatism
FAC/SES – Farmácia de Alto Custo da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso
FAN – fator anti-nuclear
Fem – feminino
FR – fator reumatoide
GM-CSF – fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
GOL – golimumabe
HAQ – health assesment questionnaire
HGU – Hospital Geral Universitário
HLA – antígeno leucocitário humano
IC – intervalo de confiança
ICAD – índices compostos de atividade da doença
IFD – interfalangeana distal
IFN – interferon
IFP – interfalangeana proximal
IFX – infliximabe
Ig G – Imunoglobulina G
IL – interleucina
Kg – quilograma
LSN – limite superior da normalidade
Masc – masculino
max – máximo
MHC – antígeno principal de histocompatibilidade
min – mínimo
mm – milímetro

MTCF – metacarpofalangeana
MTF – metatarsofalangeana
MTX – metotrexato
NK – célula natural Killer
p – probabilidade
PCR – proteína C reativa
PPD – teste tuberculínico cutâneo
RANKL – ligante do receptor ativador do fator nuclear K β
RTX – rituximabe
SBR – Sociedade Brasileira de Reumatologia
SDAI – simplified disease activity index
SES/MT- Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso
SPSS – Statistical Package for the Social Sciences
SUS – Sistema Único de Saúde
TCZ – tocilizumabe
Th – célula T helper
TNF – fator de necrose tumoral
TNF alfa – fator de necrose tumoral alfa
TNFR – receptor de superfície do fator de necrose tumoral
Treg – célula T reguladora
UI – unidade internacional
VHS – velocidade de hemossedimentação

FERNANDES, V. Avaliação do uso de terapias biológicas em pacientes com artrite reumatoide no Estado de Mato Grosso, Brasil. Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 2012.

A artrite reumatoide é doença autoimune, debilitante, com graves consequências físicas, econômicas e emocionais, que afeta cerca de 0,5 a 1% da população adulta mundial. Avanços significativos no reconhecimento da fisiopatologia da doença e mecanismos de lesão permitiram desenvolvimento de novas opções de tratamento através de medicamentos que bloqueiam mediadores inflamatórios envolvidos no mecanismo da doença, denominados biológicos. Esses medicamentos são de alto custo e de uso contínuo. São de uso complexo devido aos cuidados de armazenagem e administração além do risco de reações adversas imediatas e tardias. Essas terapias estão disponíveis no Sistema Único de Saúde há 12 anos, sendo necessário avaliar a efetividade deste grupo de medicamentos no sistema de saúde público brasileiro no tratamento da artrite reumatoide. **OBJETIVOS:** a) analisar a eficácia das terapias biológicas em pacientes com artrite reumatoide do Estado de Mato Grosso, através da avaliação do índice de atividade da doença DAS28-VHS; b) analisar as características laboratoriais destes pacientes; c) analisar a segurança no uso destas terapias e descrever os eventos adversos. d) analisar a eficiência do programa de dispensação das terapias biológicas no Estado de Mato Grosso-Brasil. **MÉTODOS:** Utilizou-se dois grupos de pacientes com artrite reumatoide usuários da Farmácia de Alto Custo da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (FAC/SES) ou do Hospital Geral Universitário. No grupo I foram incluídos 68 pacientes já em uso de terapias biológicas. Esses foram avaliados quanto à atividade da doença no momento de inclusão no estudo e questionados sobre o histórico de uso das medicações biológicas, satisfação com o acesso ao tratamento e eventos adversos. Os exames laboratoriais prévios ao tratamento foram obtidos de forma retrospectiva. No grupo II foram admitidos e acompanhados de forma prospectiva por 24 semanas, 30 pacientes em início de uso de terapias biológicas. Esses foram avaliados no início do tratamento e nas semanas 4, 8, 12 e 24, quanto à atividade da doença através do DAS28-VHS, exames laboratoriais, satisfação com o acesso ao tratamento e eventos adversos. **RESULTADOS:** O grupos estudados foram semelhantes em características demográficas e laboratoriais relacionados a doença reumatoide. No grupo I 80,6% dos pacientes demonstraram satisfação com o atendimento da FAC/SES. O tempo médio de uso de biológicos foi de 12,3 meses, sendo que 20,9% (14/68) relataram algum evento adverso, todos não graves. A primeira medicação foi suspensa em 26,5% (18/68) dos pacientes, sendo 55,6% (10/18) destes por perda de eficácia e 22,2% (4/18) por eventos adversos. O valor médio do DAS28-VHS foi 3,8, sendo que 41,2% estavam em remissão ou baixa

atividade da doença, 39,7% em atividade moderada e 19,1% em atividade intensa. No grupo II, 91,7% dos pacientes demonstraram satisfação com o atendimento prestado pela FAC/SES. Na avaliação laboratorial houve alteração significativa na conversão do FAN de 13,3% para 23,3% e do anti-DNA(ds), de 0 para 6,7%, porém sem repercussão clínica. O anti-CCP(2) manteve-se positivo e estável em 63,3%. Houve reação adversa em 23% (7/30) dos pacientes. A única suspensão do primeiro biológico foi por evento adverso não grave (hipersensibilidade cutânea). No seguimento do DAS28-VHS houve uma redução significativa do valor médio inicial de 4,3 para 3,3 (p:0,002) após 24 semanas de tratamento, sendo que 60% dos pacientes estavam em remissão ou baixa atividade da doença, 23,3% em atividade moderada e 16,7% em atividade intensa. O valor médio do DAS28-VHS após uso de biológicos no grupo II foi significativamente menor do que no grupo I (p:0,042).

CONCLUSÕES: 1) O tratamento com terapias biológicas no Estado de Mato Grosso foi eficaz no grupo prospectivo. A resposta no DAS28-VHS foi significativamente melhor no grupo onde o seguimento foi programado e o controle com exames de rotina e cálculo do índice de atividade da doença foram utilizados. 2) Dentre as características laboratoriais houve conversão significativa no perfil de auto-anticorpos, confirmando o potencial de imunogenicidade destas drogas induzindo a formação de auto-anticorpos, porém sem repercussão clínica no grupo estudado. O anti-CCP manteve-se estável em 63% dos pacientes. 3) As terapias biológicas foram seguras. Foram relatados eventos adversos não sérios. Não houve relato de infecção ou óbito. O motivo mais frequente de suspensão do primeiro biológico foi a perda de eficácia. 4) Os pacientes com artrite reumatoide em uso de terapias biológicas no Estado de Mato Grosso demonstraram satisfação com a prestação de serviços oferecida pela SES/MT sendo a maioria dos usuários da região metropolitana de Cuiabá. O programa de dispensação de terapias biológicas mostrou maior eficiência quando vinculado à um centro de referência específico para esse tipo de tratamento.

Palavras-chave: artrite reumatoide; terapias biológicas; tratamento.

ABSTRACT

FERNANDES, V. Evaluation of the use of biologic therapies in patients with rheumatoid arthritis in the State of Mato Grosso, Brazil. Doctoral Thesis - Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Goiás Goiânia, 2012.

RA is debilitating autoimmune disease with serious physical, emotional and economic consequences, which affects about 0.5 to 1% of the adult population worldwide. Significant advances in the recognition of the pathophysiology of disease and injury mechanisms allowed the development of new treatment options with drugs that block inflammatory mediators involved in the mechanism of the disease, known as biologics. These drugs are expensive and of continuous use. They are complex to use due care and management of storage and the risk of immediate and delayed adverse reactions. These therapies are available at the Health System for 12 years, is necessary to evaluate the effectiveness of this drug group in the Brazilian public health system in the treatment of rheumatoid arthritis. **OBJECTIVES:** a) analyze the effectiveness of biological therapies in patients with rheumatoid arthritis of the State of Mato Grosso, through the assessment of disease activity index DAS28-ESR b) Review the laboratory characteristics of these patients; c) examine the safe use these therapies and to describe adverse events. d) analyze the efficiency of the program dispensing of biological therapies in the State of Mato Grosso, Brazil. **METHODS:** Two groups of patients with rheumatoid arthritis users Pharmacy High Cost of the State Secretariat of Health of Mato Grosso (FAC / SES) or the University General Hospital. Group I included 68 patients who were already in use of biological therapies. These were assessed for disease activity at the time of inclusion in the study and asked about the historical use of biological drugs, satisfaction with access to treatment and adverse events. Laboratory tests prior to treatment were obtained retrospectively. In group II were enrolled and followed prospectively for 24 weeks, 30 patients with early use of biologic therapies. They were evaluated at baseline and at weeks 4, 8, 12 and 24, the disease activity by DAS28-ESR, laboratory tests, satisfaction with access to treatment and adverse events. **RESULTS:** The groups were similar in demographic characteristics and laboratory related to rheumatoid arthritis. In group I, 80.6% of patients expressed satisfaction with the care of the FAC / SES. The average use of biological was 12.3 months, and 20.9% (14/68) reported an adverse event, all non-serious. The first medication was discontinued in 26.5% (18/68) of patients, 55.6% (10/18) for loss of efficacy and 22.2% (4/18) adverse events. The mean value of DAS28-ESR was 3.8, and 41.2% were in remission or low disease activity, 39,7% in moderate activity and 19,1% in intense activity. In group II, 91.7% of patients expressed satisfaction with the care provided by FAC / SES. Laboratory evaluation was significant change in the conversion of ANA from 13.3% to 23.3% and anti-DNA (ds), 0 to

6.7%, but no clinical significance. The anti-CCP (2) remained positive and stable at 63.3%. There was an adverse reaction in 23% (7/30) of patients. The only suspension of the first plants were by no severe adverse event (hypersensitivity). Following the DAS28-ESR was a significant reduction in the initial mean value of 4.3 to 3.3 ($p = 0.002$) after 24 weeks of treatment, 60% of patients were in remission or low disease activity, 23, 3% in moderate activity and 16.7% in intense activity. The average value of ESR-DAS28 after use of the biologic group II was significantly lower than in group I ($p= 0.042$).

CONCLUSIONS: 1) Treatment with biologic therapies in the State of Mato Grosso was effective in prospective group. The response in DAS28-ESR was significantly better in the group where the monitoring and control has been programmed with a routine test and calculate the index of disease activity were used. 2) Among the laboratory characteristics were significant conversion in the profile of autoantibodies, confirming the potential immunogenicity of these drugs inducing the formation of autoantibodies, but no clinical significance in the study group. The anti-CCP remained stable in 63% of patients (group II). 3) Biological therapies were safe. There were no serious adverse events reported. There were no reports of infection or death. The most common reason for discontinuation of the first was the loss of biological effectiveness. 4) Patients with rheumatoid arthritis in the use of biologic therapies in the State of Mato Grosso showed satisfaction with the services offered by SES / MT and the majority of users in the metropolitan area of Cuiabá. The program dispensing biological therapies showed higher efficiency when linked to a reference center for this particular type of treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis, biologic therapies, treatment.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Definição, epidemiologia e etiologia da artrite reumatoide (AR)

A AR é uma doença autoimune, debilitante, com graves consequências físicas, econômicas e emocionais, que afeta cerca de 0,5 a 1% da população adulta mundial (WOOLF; PFLEGER, 2003; ALAMANOS et al., 2006). Tem etiologia desconhecida, sendo caracterizada por poliartrite periférica simétrica, que leva à deformidade e destruição das articulações, por erosão da cartilagem e do osso subcondral (WOOLF; PFLEGER, 2003; ALAMANOS et al., 2006; ACR GUIDELINES, 2002). As estimativas embasadas nos estudos e estatísticas da Organização Mundial de Saúde indicavam uma prevalência de mais de 20 milhões de pessoas com a doença no ano de 2004 (ALAMANOS et al., 2006). Afeta as mulheres duas a três vezes mais que os homens e sua incidência aumenta com a idade, principalmente na faixa etária de 30-50 anos (MARQUES-NETO et al., 1993; ALAMANOS; DROSOS, 2005).

A etiologia da AR ainda é desconhecida. Presume-se existir uma predisposição gênica estimulada a manifestar-se após a exposição a algum fator externo, sendo as infecções as causas mais estudadas (ALEXOPOULOU et al., 2001). Diversos vírus e bactérias como o Epstein-Barr vírus, o citomegalovírus, o micoplasma, a Escherichia coli, entre outros têm sido constantemente estudados como possíveis desencadeantes dos fenômenos auto-imunes que caracterizam a AR (BOKAREWA et al., 2007; CALISKAN et al., 2005; FRANSSILA et al., 2006). O mimetismo molecular existente entre moléculas de agentes infecciosos e do hospedeiro, a existência de superantígenos como colágeno tipo II e proteoglicanos estimulando a ativação de células inflamatórias assim como a predisposição gênica relacionando alguns subtipos de HLA à maior incidência da AR, são teorias que tentam explicar com consistência a autoimunidade na AR (MAGNUSSON; ZARE, 2006).

1.2 Patogênese da AR

Na AR ocorre um processo inflamatório autoimune em grandes e pequenas articulações. O sítio principal do envolvimento da doença é a membrana sinovial das articulações diartrodais com extensão para as outras estruturas articulares, cartilagem e osso. A resposta inflamatória induz a produção de enzimas, anticorpos e citocinas que potencializam o processo inflamatório local, e cronicamente determinam lesões articulares às vezes irreversíveis, resultando em incapacidade progressiva para o trabalho e até mesmo para as atividades da vida diária (VAN DER HEIJD, 1995). Após 10 anos de doença, cerca de 50% dos pacientes estão incapazes de exercer o trabalho em tempo integral (DE AZEVEDO, 2008). A doença avançada também pode resultar em menor sobrevida. Portanto, é doença com potencial gravidade e elevado impacto econômico para o paciente e sociedade (CHEHATA et al., 2001; WOLFE; MITCHELL, 1994).

A membrana sinovial é um tecido conjuntivo frouxo com grande população de sinoviócitos tipo A (macrófagos e derivados de monócitos) e sinoviócitos tipo B (fibroblastos), além de outros tipos de células como células dendríticas dispersas em uma matriz intercelular composta por fibras colágenas, glicosaminoglicanos e glicoproteínas (CHOY; PANAYI, 2001). Em condições normais predominam os fibroblastos. Na camada subsinovial estão presentes fibroblastos, adipócitos, fibras de colágeno tipo I e III, fibras elásticas e proteoglicanos, além de rica vascularização e terminações nervosas (FIRESTEIN, 2003).

Na AR a membrana sinovial apresenta vasodilatação, maior permeabilidade vascular, exsudação de plasma para o interstício, edema, maior viscosidade sanguínea com estase, marginação leucocitária e migração de polimorfonucleares. Há uma hipertrofia e hiperplasia da membrana sinovial com predomínio de macrófagos. Este infiltrado inflamatório é rico em linfócitos T (CD4+ helper e CD8+), linfócitos B, macrófagos, células natural Killer (NK) com grande neovascularização. Na região de contato entre a membrana

sinovial, a cartilagem e o osso, forma-se tecido granulomatoso rico em células gigantes, fibroblastos e macrófagos que liberam enzimas proteolíticas e citocinas com alto poder invasor e destrutivo denominado pannus. (HARRIS JR, 1990) O líquido sinovial apresenta características inflamatórias, com aumento do volume, maior celularidade com predomínio de polimorfonucleares e células T, seguidos por macrófagos, células dendríticas e células B (MCINNES; SCHETT, 2007).

Este quadro de inflamação crônica da membrana sinovial é mantido principalmente por células T, células B e macrófagos que, tanto por ativação direta célula-célula, como por intermédio de várias citocinas pró-inflamatórias, perpetuam estímulos pró-inflamatórios. Desde os estágios iniciais da AR, um grande número de células T estão presentes na membrana sinovial, ativadas por células apresentadoras de antígenos (APC). (HARRIS JR, 1990) São predominantemente células T auxiliares (T helper I), dependentes de estímulo pelas citocinas IL-12 e Interferon-gama (IFN-gama), determinando uma resposta mediada por células. Essas expressam grande quantidade de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHC II), receptores de fator de necrose tumoral (TNF) e outros marcadores de superfície, sugerindo serem células de memória, logo, já expostas a antígenos previamente.

Uma vez ativados, os linfócitos T estimulam os macrófagos sinoviais a produzir citocinas pró-inflamatórias como interleucina I (IL-1) e TNF-alfa. (MCINNES; SCHETT, 2007) Outras sub-populações de linfócitos T foram identificadas na sinovial reumatoide. Células Th17 seriam auxiliaadoras capazes de secretar IL-17 e teriam função efetora no processo inflamatório, tanto secretando citocinas como IL-17, IFN-gama, IL-22, osteopontina, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos e ligante do receptor ativador do fator nuclear Kb, como interagindo com os linfócitos B ativando macrófagos, fibroblastos e células endoteliais por contato célula-célula.

Para ativação da célula T, além da interação entre o receptor de célula T, antígeno e molécula do MHC, também é necessário um segundo sinal envolvendo moléculas co-estimuladoras expressas na célula T e na célula

apresentadora de antígeno , como o CD40-ligand (CD40/CD40L), CD28/CD80-86, antígeno associado a função do linfócito 1/molécula de adesão intercelular 1 (TATO et al., 2006).

Ativadas completamente, essas células ativam diferentes células-alvo como macrófagos, células B, osteoclastos, fibroblastos, condrócitos e células dendríticas, as quais produzem diversas citocinas pró-inflamatórias como IL-12, IL-23, IL-1, IL-6, IL-18, entre outras mantendo a estimulação de células Th1 e Th17. Células T reguladoras seriam outra sub-população presente na sinovial reumatoide, porém com a função reguladora inibida. Assim, com células Th1 e Th17 ativadas e Treg suprimidas teríamos um ambiente favorável a cronificação do processo inflamatório (TSOKOS, 2004; VAN ZEBEN et al., 1991).

Os linfócitos B, uma vez ativados pelas células T, produzem anticorpos que contribuem para a inflamação reumatoide. Além disto, os linfócitos B produzem citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-10 e linfotoxinas, capazes de induzir a maturação das células dendríticas. Podem também atuar como células apresentadoras de antígeno e induzir a ativação de células T (TSOKOS, 2004).

Os macrófagos também são produtores de citocinas pró-inflamatórias, têm importante papel na fase inicial da AR assim como cronificação da doença. Diferenciam-se em osteoclastos contribuindo na destruição óssea da AR (MCINNES; SCHETT, 2007).

Os principais produtos dessas células ativadas são citocinas pró-inflamatórias que promovem e mantêm o processo inflamatório com posterior destruição da articulação. O TNF-alfa é uma potente citocina pró-inflamatória, é produzido por diversas células, principalmente macrófagos e monócitos. Também induz a produção de outras citocinas pró-inflamatórias como IL1, IL6, IL8 e GM-CSF, promovendo a migração de leucócitos para a articulação, ativa e mantém os fibroblastos sinoviais, sensibilizando receptores de dor e estimulando a angiogênese, favorecendo a manutenção do processo

inflamatório, as manifestações clínicas da doença e a destruição articular (MCINNES; SCHETT, 2007).

A IL1 é outra citocina pró-inflamatória também produzida por várias células, sendo as principais os macrófagos e monócitos. Tem ação local e sistêmica, justificando sinais e sintomas como febre e atrofia muscular. Induz a produção de TNF-alfa, estimula a produção de outras citocinas e a liberação de radicais livres. Estimula a diferenciação de osteoclastos e condrócitos, auxiliando na destruição óssea e cartilaginosa (MCINNES; SCHETT, 2007).

A IL6 é uma citocina produzida por monócitos, linfócitos T e fibroblastos da membrana sinovial. Tem ação na ativação de linfócitos T e proliferação de linfócitos B. Seus níveis séricos correlacionam-se com a atividade da doença (TATO et al., 2006).

Destaque tem sido dado à IL12 que, produzida por macrófagos e células dendríticas, promoveria a maturação e proliferação de células Th1, além de estimular a citotoxicidade de células T CD8 e natural killer (NK), além de promover a ativação de linfócitos B, tendo importante papel na perpetuação do processo inflamatório (TSOKOS, 2004).

A estimulação contínua de células inflamatórias, resultando em produção e liberação de grande quantidade e variedade de citocinas como IL1 e TNFalfa, ativam os condrócitos que passam a liberar citocinas e metaloproteinases (estromelina e colagenase), que levam à degradação da matriz cartilaginosa.

No líquido sinovial reumatoide, os neutrófilos liberam enzimas proteolíticas e radicais livres, que promovem a degradação de colágeno, proteoglicanos e do ácido hialurônico da cartilagem articular, expondo condrócitos e permitindo a deposição de imunocomplexos (TSOKOS, 2004; VAN ZEBEN et al., 1991).

A membrana sinovial sofre ação de diversos fatores de crescimento, resultando em extensa proliferação de fibroblastos e angiogênese formando um tecido granulomatoso que promove a invasão e destruição da cartilagem e do osso. As citocinas liberadas neste meio também promovem a maturação e

diferenciação de osteoclastos, que, estimulados pela RANKL expressada pelas células T e fibroblastos, promovem acelerada reabsorção óssea e consequente formação de erosões ósseas (TSOKOS, 2004; VAN ZEBEN et al., 1991).

1.3 Quadro clínico e critério de classificação da AR

Além das articulações, a AR pode acometer outros órgãos e sistemas, predispondo os pacientes a outras doenças, com destaque as cardiovasculares, as infecciosas e as neoplasias malignas. Estima-se uma redução na expectativa de vida destes pacientes, de cinco a dez anos (WOLFE, 1994; CHEHATA et al., 2001).

O diagnóstico precoce e o tratamento agressivo, desde o início da doença, têm demonstrado significativa mudança nesse perfil de morbimortalidade da doença, principalmente devido aos expressivos avanços na terapêutica dirigida à fisiopatologia da doença (VERSTAPEN et al., 2005; DA MOTA et al., 2011).

Por ter quadro clínico articular exuberante, o diagnóstico da AR é predominantemente clínico, auxiliado por métodos de apoio diagnóstico, laboratorial e radiológico. Desde 2010, a doença reumatoide tem como guia de investigação o critério de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) /Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) (Figura 1) (ALETAKHA et al., 2010). Para que o critério de classificação possa ser aplicado, dois requisitos obrigatórios devem ser atendidos.

Primeiro, deve haver evidência clínica de sinovite ativa (ou seja, edema) no momento do exame em pelo menos uma articulação. Todas as articulações, exceto aquelas normalmente envolvidas na osteoartrite (interfalangeanas distais - IFD, primeira metatarsfalangeana -1ª MTF e primeira carpometacarpiana - CMTc), podem ser avaliadas para a identificação de sinovite.

Em segundo lugar, é exigido julgamento clínico, pois os critérios só podem ser aplicados quando outras possíveis causas de sinovite (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico e gota) forem excluídas. A seguir, um sistema de pontuação baseado em medidas que são usadas na prática clínica é aplicado, e a doença será classificada como AR se um total de seis ou mais pontos (de um valor máximo de 10) for atingido a partir da pontuação obtida em cada um dos quatro diferentes domínios. Os domínios são; número e o local das articulações envolvidas (pontuação de 0 a 5), alterações sorológicas (pontuação de 0 a 3), elevação das provas de fase aguda (escala de 0-1) e duração dos sintomas (2 níveis; intervalo 0-1) (ALETAKHA et al., 2010).

Até 2010, a classificação era baseada no critério do Colégio Americano de Reumatologia (ACR/1987) (Figura 2) (ARNETT, 1988). Eram sete critérios sendo necessários pelos menos quatro, para que o paciente fosse classificado como tendo AR. Os critérios de 1 a 4 eram clínicos, e deviam estar presentes por pelo menos seis semanas.

Os novos critérios ACR/EULAR-2010 permitem a classificação mais precoce da doença reumatoide, com a intenção de que a intervenção terapêutica seja oportuna desde o início da doença, permitindo a busca pela prevenção do dano articular irreversível. Assim, todos os pacientes classificados como tendo AR pelos critérios ACR/1987 também estão classificados como tal considerando-se os critérios ACR/EULAR-2010 (DA MOTA, 2011).

Os exames radiográficos que antes faziam parte dos critérios de classificação, pouco auxiliam o diagnóstico inicial da doença, tendo grande utilidade no seguimento a longo prazo destes pacientes, pois permitem análise quantitativa do comprometimento articular. Em estudo que acompanhou radiograficamente 210 pacientes com AR, Sharp e cols. avaliaram a progressão radiológica em relação ao tempo de duração da doença. Demonstrou-se que o dano articular é mais rápido nos primeiros anos da doença (SHARP et al., 1991).

Figura 1. Critério ACR/EULAR 2010 de classificação para AR (ALETAHA et al., 2010).

População-alvo (quem deve ser testado?)	
Paciente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema).*	
Sinovite que não seja melhor explicada por outra doença.	
*Os diagnósticos diferenciais são diferentes em pacientes com diferentes apresentações, mas podem incluir condições tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriática e gota. Se houver dúvidas quanto aos diagnósticos diferenciais relevantes um reumatologista deve ser consultado.	
Critério de classificação para AR (algoritmo baseado em pontuação: soma da pontuação das categorias A-D). Pontuação maior ou igual a seis é necessária para a classificação definitiva de um paciente como AR.	
Envolvimento articular^A	
1 grande articulação ^B	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas ^C articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações ^D (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia^E (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
FR negativo <u>e</u> AACP negativo	0
FR positivo em título baixo <u>ou</u> AACP positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto <u>ou</u> AACP positivo em título alto	3
Provas de fase aguda^F (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
PCR normal <u>e</u> VHS normal	0
PCR anormal <u>ou</u> VHS anormal	1
Duração dos sintomas^G	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

^AO envolvimento articular se refere a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico e pode ser confirmado por evidências de sinovite detectada por um método de imagem. As articulações interfalangeanas distais (IFDs), primeira carpometacarpiana (CMTC) e primeira metatarsofalangeana (MTF) são excluídos da avaliação. As diferentes categorias de acometimento articular são definidas de acordo com a localização e o número de articulações envolvidas (padrão ou distribuição do acometimento articular). A pontuação ou colocação na categoria mais alta possível é baseada no padrão de envolvimento articular.

^BSão consideradas grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.

^CSão consideradas pequenas articulações: punhos, MTCF, IFP, interfalangeana do primeiro quirodáctilo e articulações MTF.

^DNesta categoria, pelo menos uma das articulações envolvidas deve ser uma pequena articulação; as outras articulações podem incluir qualquer combinação de grandes e pequenas articulações, bem como outras não especificamente mencionados em outros lugares (por exemplo, temporomandibular, acromioclavicular e esternoclavicular).

^ENegativo refere-se a valores (Unidade Internacional-UI) menores ou iguais ao limite superior normal (LSN) para o método e laboratório. Título positivo baixo corresponde aos valores (UI) maiores que o LSN, mas menores ou iguais a três vezes o LSN para o método e laboratório. Título positivo alto: valores maiores que três vezes o LSN para o método e laboratório. Quando o FR só estiver disponível como positivo ou negativo, um resultado positivo deve ser marcado como “positivo em título baixo”.

^FNormal/anormal é determinado por padrões laboratoriais locais (*Outras causas de elevação das provas de fase aguda devem ser excluídas*).

^GDuração dos sintomas se refere ao relato do paciente quanto a duração dos sintomas ou sinais de sinovite (por exemplo, dor, inchaço) nas articulações que estão clinicamente envolvidas no momento da avaliação, independentemente do status do tratamento.

FR= fator reumatoide; AACP= anticorpos antiproteína/peptídeo citrulinado; LSN= limite superior do normal; VHS= velocidade de hemossedimentação; PCR= proteína C reativa

Figura 2. Critério ACR/1987 de classificação para AR (ARNETT, 1988):

1. Rigidez matinal: rigidez articular pós-reposo durando pelo menos 1 hora;
 2. Artrite de 3 ou mais articulações observada pelo médico;
 3. Artrite em articulações das mãos (punhos, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais);
 4. Envolvimento simétrico;
 5. Nódulos reumatoides subcutâneos;
 6. Fator Reumatoide sérico positivo;
 7. Alterações radiográficas: redução da densidade óssea periarticular ou erosões localizadas, em radiografias de mãos e punhos.
-

1.4 Terapias biológicas no tratamento da AR

O avanço significativo no reconhecimento da fisiopatologia da doença permitiu identificar mediadores biológicos diretamente relacionados com o mecanismo de lesão da doença. Citocinas, receptores de membrana, moléculas de adesão, assim como a atuação de linfócitos T e B, têm sido identificados como participantes diretos e indiretos no mecanismo da doença, possibilitando progressos na terapia alvo específica assim como na possibilidade de um controle efetivo e duradouro da doença, permitindo a modificação do seu curso natural (SMOLEN; STEINER, 2003; MCINNES; O'DELL, 2010; KLARENBECK et al., 2010).

O tratamento da AR nos últimos 20 anos evoluiu do uso empírico e sintomático de drogas como ácido acetil-salicílico e outros anti-inflamatórios não hormonais, corticosteróides, sais de ouro injetáveis e imunossupressores também utilizados no tratamento de doenças malignas, para um tratamento e

seguimento baseados em evidências extraídas de estudos clínicos bem elaborados (EMERY, 2003).

Neste início de século tem-se buscado as melhores opções de tratamento utilizando estudos com terapias baseadas em mecanismos fisiopatológicos específicos, abandonando o uso de terapias meramente sintomáticas, para incorporar terapias com agentes anti-reumáticos modificadores da evolução natural da doença e agentes biológicos que impedem a atuação de mediadores e células envolvidos no mecanismo da doença (KLARENBECK et al., 2010). Assim, os mais modernos protocolos e estratégias para o tratamento da AR envolvem o diagnóstico precoce e o controle agressivo da inflamação, buscando a prevenção dos danos articulares de forma sustentada, introduzindo-se precocemente estes agentes anti-reumáticos modificadores da doença, geralmente em associações, e, em muitos casos, chegando-se à terapia biológica composta de anticorpos monoclonais alvos específicos (KAVANAUGH, 2002; MOTA et al., 2012; SMOLEN; LANDEWE; BREEDVELD, 2010).

O uso dos agentes biológicos permitiu a mudança no objetivo final do tratamento da AR. Hoje, se busca a remissão ou baixa atividade da doença e a prevenção do dano articular irreversível. Estes novos agentes têm um rápido início de ação, resposta sustentada, boa segurança a longo prazo e boa tolerabilidade (KATCHAMART et al; 2010; MOTA et al., 2012; SMOLEN; LANDEWE; BREEDVELD, 2010).

Dentre as diversas citocinas envolvidas na fisiopatologia da AR, o TNF alfa (TNF-alfa) parece desempenhar um papel importante no processo inflamatório, atuando como principal pró-inflamatório. Isto foi constatado através da identificação de níveis séricos elevados de TNF em pacientes com AR, assim como nas articulações inflamadas (FOX, 2000; VASSALI, 1992). A membrana sinovial normal contém duas populações principais de células: sinoviocitos tipo A e tipo B. As células do tipo A pertencem à família dos integrantes do sistema monocítico-fagocitário possuindo potente ação fagocitária e capacidade de secretar grandes quantidades de citocinas. As células tipo B são fibroblastos especializados que produzem ácido hialurônico e

colágeno. Em vigência de processo inflamatório, os sinoviócitos tipo B também secretam citocinas, proteases e outros mediadores inflamatórios. Embora os macrófagos sejam a fonte primária de TNF, uma ampla variedade de tipo de células, incluindo linfócitos T ativados, neutrófilos, queratinócitos, células mastocitárias e alguns tumores, podem também sintetizar esta molécula (TRACEY, 1988).

Seja em humanos ou em animais, o TNF induz a uma sucessão de efeitos catabólicos e inflamatórios, incluindo febre, injúria tecidual, choque, caquexia, anemia e elevação de proteínas hepáticas de fase aguda (TRACEY, 1988). Na AR, os efeitos do TNF abrangem quase todos os aspectos teciduais inflamatórios e destrutivos da doença (KAVANAUGH, 2002). Os estudos clínicos em pacientes com AR confirmaram que a inibição da ação biológica desta citocina por meio do uso de antagonistas específicos reduz a inflamação e retarda a destruição das articulações (FOX, 2000).

Ainda neste contexto, outros agentes relacionados à perpetuação do processo inflamatório na AR vêm sendo identificados. Na imunidade celular também acontecem importantes desarranjos imunológicos (STARNES, 1988). As citocinas têm papel fundamental na perpetuação da inflamação, através de *feedbacks* que controlam a atividade imune (PERLMUTER et al., 1986). Muitas já foram identificadas na membrana sinovial, embora parte delas tenha seu significado patológico ainda não esclarecido (GORONZY; WEYAND, 2001; HALE; HAYNES, 1997). As células T produzem interferon-gama, que age como mediador da produção das citocinas, TNF alfa e interleucina-1, que são as bases da patologia da AR. O TNF está no topo da cascata inflamatória, sendo responsável pela ativação de linfócitos T, estimulação da liberação de enzimas proteolíticas pelos macrófagos e produção de outras citocinas inflamatórias como a IL 6 e IL 13 (GORONZY; WEYAND, 2001).

Dados recentes têm demonstrado a importância dos linfócitos B na imunopatogênese da AR (EDWARDS; CAMBRIDGE, 2001; GAUSE; BEREK, 2001). Apesar de seu papel preciso ainda não estar claro, vários mecanismos estão envolvidos. Os linfócitos B funcionam como células apresentadoras de antígeno, secretam proteínas pró-inflamatórias, produzem auto-anticorpos

(inclusive fator reumatoide) e promovem ativação dos linfócitos T, sendo, portanto, alvos terapêuticos potenciais (ZHANG; BRIDGES, 2001).

O uso de anticitocinas no tratamento da AR teve início em 1998, quando os primeiros estudos clínicos com o etanercepte e infliximabe, ambos inibidores do TNF-alfa, foram publicados. (SCHATTENKIRCHNER et al., 1998; JARVIS; FAULDS, 1999; GARRISON; MCDONNELL, 1999; LIPSKY; VAN DER HEIJDE, 2000).

Atualmente, há cinco agentes anti-TNF, um inibidor de ativação do linfócito B, um inibidor da co-estimulação da célula T e um bloqueador de receptor de IL6, aprovados e existentes em nosso meio para o tratamento da AR (MOTA et al., 2012). Os anti-TNF são o infliximabe, o adalimumabe, o etanercepte, o golimumabe e o certolizumabe. O antilinfócito B é o rituximabe, o antilinfócito T é o abatacepte e o bloqueador de IL6 é o tocilizumabe.

Estudos clínicos têm demonstrado que o uso destes agentes isolados ou combinados ao metotrexato é superior à monoterapia com metotrexato em relação a melhora clínica e radiológica em pacientes com AR. De um modo geral, estes agentes proporcionam melhora significativa dos sinais e sintomas a longo prazo, inibem a progressão radiográfica da doença, sendo também associados a um bom perfil de segurança (MOTA et al., 2012).

O etanercepte (ETN) é uma forma recombinante do TNF humano que se liga ao fragmento humano da imunoglobulina G1 (IgG1). Tem como mecanismo de ação a ligação ao TNF endógeno antes que este se ligue ao receptor na superfície celular (TNFR) (JARVIS; FAULDS, 1999). Esse último, além de estar presente na superfície de diferentes células, como neutrófilos, células endoteliais e fibroblastos, pode também ser encontrado na forma solúvel no plasma e no líquido sinovial. Para que possa exercer sua atividade biológica, o TNF precisa ligar-se a dois ou três receptores da superfície celular (TNFRs) e, assim, iniciar a transmissão do sinal intracelular. A alta afinidade do etanercepte pelos TNF-alfa e beta inibe diretamente sua ação. Tem uma meia-vida de quatro dias, devendo ser administrado uma ou duas vezes por semana, por via subcutânea (GARRISON; MCDONNELL, 1999; GENOVESE et al.,

2004; EMERY; BREEDVELD et al., 2010). O primeiro estudo de eficácia incluiu 632 pacientes com AR precoce.(BATHON et al., 2000) Nesse estudo, o uso isolado do etanercepte 25 mg duas vezes por semana obteve resposta clínica semelhante em 12 meses de seguimento, porém com diminuição significativa das erosões ao raio X no grupo com etanercepte. Em 2004, KLARESKOG et al. comprovou que o uso de etanercepte associado ao metotrexato (48% de remissão) tem melhor resposta que o uso isolado destas drogas após 24 semanas. Em 2006, VAN RIEL publicou estudo demonstrando a eficácia e segurança tanto do uso isolado do etanercepte como combinado ao metotrexato.

O adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal IgG totalmente humanizado, que se liga especificamente ao TNF-alfa solúvel e ligado a membrana, inibindo assim as ações biológicas dessa citocina (SCHATTENKIRCHNER et al., 1998). A dose recomendada para adultos com AR é de 40 mg a cada 15 dias, por via subcutânea (WEINBLATT et al., 2003). Em estudo com pacientes com AR inicial e agressiva, seu uso combinado ao metotrexato foi superior à monoterapia com qualquer uma dessas duas drogas (BREEDVELD et al., 2006). De acordo com os ensaios clínicos controlados, esse biológico exibe um rápido início de ação, promovendo redução substancial dos sinais e sintomas da doença e do dano articular, com conseqüente melhora da função física e da qualidade de vida (WELLBORNE; KEYSTONE; KIVITZ, 2002; EMERY et al., 2003; BREEDVELD et al., 2006; EMERY et al., 2009). Seu uso no tratamento da AR foi demonstrado em diversos estudos clínicos. WEINBLATT et al. (2003), publicou estudo onde foram incluídos 271 pacientes com AR e falha de resposta com até quatro DMCD e metotrexato. Pacientes que receberam metotrexato e adalimumabe 20mg, 40 mg ou 80 mg a cada 14 dias, obtiveram melhora significativa da AR, com rápido início de ação. Após cinco anos de uso da combinação, 52% dos pacientes alcançaram a remissão clínica. Outros estudos mostraram prevenção do dano radiológico em 61% dos pacientes em três anos, além de comprovar que o uso associado ao MTX tem melhor resposta que o adalimumabe isolado (KEYSTONE et al., 2004; BREEDVELD et al., 2006).

O infliximabe (IFX) é um anticorpo monoclonal IgG quimérico, constituído por 75% de proteína humana e 25% de proteína de camundongo, que é a porção que contém o sítio de ligação para o TNF-alfa (LIPSKY; VAN DER HEIJDE, 2000). Este anticorpo se liga com alta afinidade e especificidade ao TNF-alfa solúvel e ligado à membrana, inibindo suas ações biológicas. É apresentado na forma de pó liofilizado, sendo comercializado em frascos contendo 100 mg do sal para infusões endovenosas em soro fisiológico. A dose mínima utilizada na AR é de 3 mg/kg de peso, com a administração sendo feita nas semanas zero, dois, seis e, então, a cada oito semanas (SMOLEN et al., 2003). Vários estudos comprovaram a eficácia e segurança desta droga quando associado ao metotrexato (SMOLEN et al., 2006; WESTHOVENS et al., 2006).

O golimumabe (GOL) é um anticorpo monoclonal humano anti-TNF. Tem eficácia e tempo de ação semelhante aos demais anti-TNF e é administrado mensalmente na dose de 50 mg por via subcutânea (EMERY et al., 2009). Estudo com 426 pacientes com falha de tratamento ao anti-TNF com AR ativa mostrou 34% de resposta no ACR20, 18,3% no ACR50 e 11,8% no ACR70. Foi utilizada a dose de golimumabe 50 mg subcutâneo a cada quatro semanas, associado ao MTX ou sulfassalzina ou hidroxicloroquina (SMOLEN et al., 2008).

O certolizumabe (CZP) peguilado é um fragmento Fab de um anticorpo anti-TNF humanizado, com elevada afinidade ao TNF, conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol. Sua apresentação é em frascos de 200 mg para uso subcutâneo, sendo a dose de ataque de 400 mg nas semanas zero, dois e quatro, seguido por dose de manutenção de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas (STRAND et al., 2009; SMOLEN et al., 2009). Tem dois estudos principais. O primeiro estudo, com 982 pacientes em grupos utilizando MTX associado a placebo ou CZP 200mg ou CZP 400mg a cada duas semanas. Os grupos que fizeram uso de CZP tiveram melhor resposta com 53% para o ACR20, 38% no ACR50 e 21% no ACR70 (KEYSTONE et al., 2008). O segundo estudo utilizou o mesmo desenho em 619 pacientes com AR

e mostrou uma inibição da progressão radiológica após 24 semanas de tratamento (LANDEWE et al., 2008).

Os anti-TNF, apesar de diferentes tanto em molécula como em forma de atuação, têm demonstrado similaridades de resposta quando usados no tratamento da AR, sugerindo fortemente um efeito relacionado à esta classe de medicamento (HOCHBERG et al., 2003; HETLAND et al., 2010).

O rituximabe (RTX) é um anticorpo monoclonal dirigido contra o antígeno CD20 da superfície dos linfócitos B. É administrado em infusão intravenosa, em curso curto e único, levando a uma depleção seletiva de subpopulação de linfócitos B. A resposta clínica tem se demonstrado prolongada, com um estudo mostrando melhora significativa dos sintomas entre 24 e 48 semanas após sua administração (EDWARDS et al., 2004). Empregado no tratamento do linfoma não Hodgkin e em estudo para lúpus eritematoso sistêmico, o rituximabe foi aprovado para tratamento da AR moderada a severa refratária ao uso dos medicamentos anti-TNF-alfa. Estudo em 465 pacientes com AR ativa em uso de MTX, utilizou RTX (500mg ou 1gr em 2 doses, em intervalo de 15 dias) ou placebo, observou-se melhor resposta nos grupos com RTX (EMERY et al., 2006). COHEN et al., em 2006, avaliou pacientes com AR na falha com anti-TNF. Foi avaliada a dose de 1 gr de RTX em duas doses ou placebo, associado ao MTX. Houve melhora com RTX após 24 semanas no ACR20, ACR50 e ACR70.

O abatacepte (ABA) é a primeira droga de uma nova classe de agentes terapêuticos chamada de "moduladores seletivos da co-estimulação". A ativação completa das células T durante a resposta imune requer dois estímulos ou sinais: o abatacepte inibe o segundo sinal, ou co-estimulação, ao se ligar especificamente aos receptores CD80 e CD86 das células apresentadoras de antígeno, impedindo que os linfócitos T se liguem a essas moléculas (GENOVESE et al., 2005). Esse medicamento é uma proteína de fusão recombinante, consistindo de um domínio extracelular de CTLA4 e um fragmento da porção Fc da IgG humana. É apresentado em forma de pó liofilizado, em frasco contendo 250 mg do sal para uso endovenoso. Os ensaios clínicos controlados têm mostrado que a dose de 10 mg/kg de peso

cada 28 dias é superior ao placebo no controle dos sinais e sintomas, na melhora da capacidade física e qualidade de vida. Seu perfil de segurança é bastante favorável (WEINBLATT et al., 2006). Estudos de eficácia e segurança mostram melhor resposta quando associado ao MTX, assim como boa resposta na falha de anti-TNF (KREMER et al., 2006). Porém, estudo associando ABA com outros biológicos não demonstrou maior resposta mas aumentou em quatro vezes o risco de infecção grave (GENOVESE et al., 2005). Estudo comparando ABA e IFX, após 1 ano de tratamento, mostrou uma resposta ao ACR50 de 46% para ABA e 36% para IFX (SCHIFF et al., 2008).

O tocilizumabe (TCZ) é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor de IL6, inibindo o efeito biológico da IL6. É o único dos biológicos que pode ser usado em monoterapia, ou associado ao MTX ou a outras drogas modificadoras do curso da doença não biológicas (SINGH et al., 2011). A dose recomendada de utilização é de 8 mg/kg de peso por dose, em uso endovenoso, a cada 28 dias. Seu perfil de segurança é semelhantes aos demais biológicos utilizados no tratamento da AR (MOTA et al., 2012). Estudo com 1190 pacientes refratários ao MTX utilizou TCZ (4 ou 8 mg/Kg de 4/4sem) ou placebo, associado ao MTX. Após 12 meses a melhor resposta foi no grupo com TCZ 8mg, obtendo a resposta no ACR20/50/70 de 56%/36%/20% e remissão no DAS28 em 47% (JONES et al., 2008). Estudado na falha de anti-TNF, o TCZ (4 ou 8 mg de 4/4sem) ou placebo associado ao MTX, também obteve melhor resposta com o grupo de 8mg com resposta de 50%/ACR20, 28,8%/ACR50 e 12,4%/ACR70, e remissão no DAS28 em 30,1%(EMERY et al., 2008). Associado a outros DMCD em 1220 pacientes com AR ativa, foi bem tolerado e efetivo na redução da atividade da AR com resposta inadequada a outros agentes (GENOVESE et al., 2008).

Quanto à segurança das terapias biológicas, estudos demonstram maior chance de infecção bacteriana e tuberculose. Um grande estudo de meta-análise (SINGH et al., 2011) comparou os efeitos adversos de anti-TNF (etanercepte, adalimumabe, infliximabe, golimumabe e certolizumabe), antagonista de interleucina-1 (anakinra), anti-IL-6 (tocilizumabe), anti-CD28 (abatacepte), e anti-célula B (rituximabe) em pacientes com qualquer doença,

exceto síndrome da imunodeficiência humana. Esta meta-análise analisou 163 estudos clínicos randomizados (total de 50.010 participantes) e 46 estudos de extensão (total de 11.954 participantes), referentes aos nove produtos biológicos e que incluíram nos resultados os eventos adversos. As bases de busca foram “The Cochrane Library”, MEDLINE e EMBASE.

Os dados foram limitados para a reativação da tuberculose, linfoma e insuficiência cardíaca congestiva. Ajustados por dose as classes de biológicos associaram-se com uma taxa estatisticamente significativa de eventos adversos totais e retiradas devido a eventos adversos, e um aumento do risco de reativação da tuberculose quando comparado aos controles. Eventos adversos graves, infecções graves, linfoma e insuficiência cardíaca congestiva não foram significativamente diferentes entre os biológicos e tratamento dos grupos controle.

O certolizumabe peguilado foi associado com risco significativamente maior de infecções graves em comparação ao tratamento controle. O infliximabe foi associado com risco significativamente maior de suspensão de uso secundário à eventos adversos em relação ao controle. Comparações indiretas revelaram que abatacepte e anakinra foram associados com um risco significativamente menor de eventos adversos graves em comparação com a maioria dos outros produtos biológicos. Embora os números gerais sejam relativamente pequenos, certolizumabe peguilado foi associado com chances significativamente maiores de infecções graves em comparação com etanercepte, adalimumabe, abatacepte, anakinra, golimumabe, infliximabe e rituximabe; abatacepte foi significativamente menos associado a infecções graves do que infliximabe e tocilizumabe. Abatacepte, adalimumabe, etanercepte e golimumabe resultaram em menor taxa de suspensão por eventos adversos do que infliximabe.

Os autores concluíram que de modo geral, os produtos biológicos, a curto prazo, foram associados com taxas significativamente mais altas de eventos adversos, suspensão de uso devido à eventos adversos e de reativação da tuberculose. Alguns produtos biológicos têm uma associação maior com certos eventos adversos em relação aos controles, mas não houve

consistência entre os resultados, exigindo cautela ao interpretar estes resultados. Indicam uma necessidade urgente de mais pesquisas sobre a segurança a longo prazo de produtos biológicos e relativa segurança de biológicos diferentes. Registos nacionais e internacionais e outros tipos de grandes bancos de dados são fontes relevantes para a obtenção de dados complementares em relação à segurança a curto e longo prazo de produtos biológicos.

NAM et al. (2010), revisaram as evidências para a eficácia e segurança de agentes biológicos em pacientes com AR (AR), a fim de subsidiar as recomendações EULAR para tratamento da AR. Pesquisaram estudos relevantes sobre infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe, anakinra, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe, publicados entre 1962 e fevereiro de 2009 e resumos publicados no ACR e EULAR de 2007-2008. No total, analisaram 87 artigos e 40 resumos. A revisão de segurança não mostrou maior risco de malignidade em comparação com DMCD convencionais. Os anti-TNF estão geralmente associados com um aumento do risco de infecção bacteriana grave, particularmente dentro dos primeiros seis meses de início do tratamento e aumento nas taxas de tuberculose com uso de inibidores de TNF foram mais elevados com os anticorpos monoclonais.

1.5 Uso de índices compostos de atividade da doença (ICAD) no seguimento da AR

Com os resultados de eficácia destas terapias alvo-específicas, os objetivos no tratamento deixaram de ser apenas a melhora dos sintomas para a busca da remissão ou baixa atividade da doença. (MOTA et al., 2012) Diversos instrumentos e questionários têm sido usados para avaliação da atividade da doença, através dos quais é possível quantificar a resposta do paciente ao tratamento (BÉRTOLO et al., 2007). Seu uso tem sido essencial em estudos clínicos, já que permitem uma padronização dos resultados encontrados (PINHEIRO, 2007).

Os critérios do Colégio Americano de Reumatologia de melhora da AR (ACR20, ACR50 e ACR70) permitem quantificar a melhora clínica através da

contagem de articulações edemaciadas e dolorosas, provas de atividade inflamatória, pontuação no questionário de avaliação da capacidade funcional (HAQ), avaliação global do médico quanto à atividade da doença e avaliação global do paciente em relação à dor e à atividade da doença. A melhora é expressa em porcentagem (20%, 50% e 70%) (SMOLEN et al., 2011). Já o DAS28 é um índice que combina a análise de articulações edemaciadas e dolorosas, provas de atividade inflamatória e avaliação global do paciente sobre a doença, fornecendo uma impressão de como está a atividade da doença em pontos, permitindo classificar a doença como em remissão ou atividade leve, moderada ou intensa. Outros índices como CDAI (Clinical Disease Activity Index) e SDAI (Simplified Disease Activity Index) têm a mesma utilidade, variando apenas nas variáveis utilizadas no cálculo, tendo forte correlação entre si, permitindo que seja utilizado apenas um dos índices, conforme opção do médico assistente. Outros instrumentos de avaliação incluem os critérios ACR de remissão da doença, a escala visual analógica do médico em relação à atividade da doença, a escala visual analógica do paciente em relação à dor e à atividade da doença, o questionário de capacidade funcional (HAQ) e o questionário de qualidade de vida em saúde (SF-36), dentre outros (SMOLEN et al., 2011; MOTA et al., 2012).

Outro avanço importante na avaliação inicial dos pacientes com AR é a definição de quais pacientes teriam um pior prognóstico. Grande número de articulações acometidas, presença de manifestações extra-articulares da doença, fator reumatoide sérico ou anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (AAPC) positivos, presença de erosões ósseas nos exames de imagem, resultado ruim nos questionários de qualidade de vida e presença de HLA DR4, são fatores de pior prognóstico (DA MOTA et al., 2011; KATCHAMART et al., 2010). Assim é possível traçar uma conduta terapêutica mais agressiva já nos estágios iniciais da doença prevenindo o dano articular.

Além da avaliação clínica e laboratorial, os exames de imagem têm sido úteis no seguimento de pacientes com AR. As alterações estruturais da AR podem ser avaliadas através de radiografias simples de mãos e pés (SHARP et al., 1991). Na fase inicial da doença, podem ser observados edema de partes

moles e osteopenia periarticular. Com a progressão da doença, erosões ósseas e diminuição do espaço articular se tornam evidentes. Vários estudos clínicos têm utilizado o critério de Sharp/van der Heijde de avaliação dos raios X de mãos e pés, cuja pontuação leva em consideração a diminuição do espaço articular e a presença de erosões ósseas (EMERY et al., 2009).

1.6 Realidade brasileira e do estado de Mato Grosso-Brasil no uso de terapias biológicas para tratamento da AR

No Brasil, a realidade de diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes com AR é muito variável, dependendo de uma gama de fatores socioeconômicos, culturais e até mesmo regionais. A legislação brasileira dita que a promoção, manutenção e recuperação da saúde é dever do poder público. Com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) através da Lei Federal nº 8080 de 1990, todos os cidadãos brasileiros passaram a ter os mesmos direitos de acesso aos serviços de saúde de forma universal, igualitária e integral, conforme as políticas públicas de saúde.

Quanto ao acesso às terapias especiais, o SUS desenvolveu programas específicos para algumas doenças de maior impacto epidemiológico e socioeconômico, denominado atualmente como Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Assim, pacientes oncológicos, reumatológicos, renais crônicos, psiquiátricos, cardiopatas, entre outros, têm programas específicos de assistência, que tentam garantir o acesso integral e gratuito ao tratamento e acompanhamento (MINISTÉRIO, 2012).

Em relação à AR, por tratar-se de doença de alto potencial incapacitante e com custo de tratamento muitas vezes elevado, a política de saúde pública definida foi a oferta gratuita de medicações, conforme protocolo de diagnóstico, seguimento e prescrição. Atualmente, este protocolo prevê a dispensação de três drogas anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), sendo seu uso restrito às formas mais graves e refratárias da doença (MINISTÉRIO, 2002).

Porém, pela dimensão territorial brasileira assim como pela diversidade cultural, econômica e social das regiões do país, o gerenciamento do SUS tem

um caráter descentralizado, fazendo com que a oferta e acesso a esses serviços não seja igualitária em todo o país, conforme prevê a política nacional de saúde (MINISTÉRIO, 2002). Até 2010 a aquisição dos medicamentos biológicos no SUS era efetuada pelos estados e reembolsada pela União através do Ministério da Saúde. Isto fazia com que, em alguns estados da Federação, as medicações fossem disponibilizadas permanentemente, conforme prevê o protocolo ministerial. Já em outros, o acesso era incompleto e não permanente. A partir de 2010, a aquisição destes medicamentos passou a ser centralizada pelo Ministério da Saúde, cabendo a este a distribuição aos estados conforme histórico de utilização. Aos estados ficou a responsabilidade do registro dos pacientes em uso e a dispensação destes medicamentos (MINISTÉRIO, 2010).

Em Mato Grosso, o acesso a este tipo de terapia tem sido pela rede pública desde o final da década de 1990. A primeira droga a ser disponibilizada foi o infliximabe. A partir de 2004, também passaram a ser disponibilizados o adalimumabe e o etanercepte, conforme protocolo clínico estadual (SECRETARIA, 2004). Esta política fez com que os pacientes com AR tivessem acesso a terapia com agentes biológicos envolvendo o TNF.

Recentemente, a agência reguladora da saúde suplementar do país através da resolução normativa nº262/2011, também incluiu este tipo de terapia como parte dos procedimentos obrigatórios a serem cobertos aos seus segurados (AGÊNCIA, 2011).

1.7 Justificativa

Embora estas medicações biológicas tenham sido intensamente estudadas tanto na fase pré-comercialização, através de estudos multicêntricos multinacionais, como após a introdução no mercado, através de estudos direcionados a grupos e populações específicos, poucos estudos têm sido realizados considerando a realidade de uso destas drogas em uma dada população. No Brasil, apesar destas novas terapias estarem incluídas em programas de saúde pública e saúde suplementar, onerando significativamente o poder público e outras fontes pagadoras, nenhum estudo foi feito

demonstrando resultados da implantação desta política com base na realidade atual de acesso a estas medicações, a exemplo do que já ocorre em outros países como Inglaterra e Dinamarca (HYRICH et al., 2007; HETLAND et al., 2010). O Registro Brasileiro de pacientes em uso de terapias biológicas (BIOBADABRASIL), iniciativa da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), teve início em 2009 e hoje conta com mais de 2.600 pacientes cadastrados, porém é focado principalmente na segurança do uso destas medicações (TITTON et al., 2011).

Neste contexto de inovação terapêutica, o alto custo destas novas drogas e a diversidade de acesso, fazem-se necessários estudos clínicos baseados nesta realidade, analisando os dados epidemiológicos destes pacientes, a resposta ao tratamento e de que forma vem sendo acompanhados quanto à evolução da doença e efeitos adversos, subsidiando a elaboração de protocolos de tratamento e seguimento, orientados pelo menor custo-benefício para progressiva e adequada inclusão destas drogas nas políticas de saúde pública e suplementar.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar a eficácia das terapias biológicas em pacientes com AR do Estado de Mato Grosso.

2.2 Específicos

Analisar a segurança no uso de terapias biológicas utilizadas no tratamento da AR no Estado de Mato Grosso e descrever os eventos adversos.

Analisar as características laboratoriais de pacientes em uso de terapias biológicas no Estado de Mato Grosso.

Analisar a eficiência do programa de dispensação das terapias biológicas no Estado de Mato Grosso.

3. MÉTODOS

O estudo comparou dois grupos de pacientes com AR em tratamento com terapias biológicas usuários da farmácia de alto custo da Secretaria de Estado de Saúde do Estado de Mato Grosso-Brasil (FAC/SES) e do Centro de Infusão de Terapias Biológicas do Hospital Geral Universitário de Cuiabá-Mato Grosso (HGU), no período de outubro de 2008 a outubro de 2010.

O grupo I (observacional e retrospectivo) incluiu pacientes que já vinham em uso de terapia biológica anterior a outubro/2008. No período do estudo estes pacientes foram admitidos mediante assinatura de termo de consentimento livre esclarecido totalizando 68 pacientes. Os dados referentes ao início do tratamento como medicação e dose prescrita, data do início do tratamento, informações pessoais e exames prévios foram obtidos nos processos de dispensação existentes na farmácia de alto custo da SES/MT. Através de contato telefônico, estes pacientes foram convidados a comparecer ao Centro de Infusão de Biológicos do HGU para uma avaliação clínica e laboratorial que permitiu o cálculo do DAS28-VHS além de aplicação de questionário (anexo) onde foi avaliada a satisfação do usuário com a farmácia de alto custo da SES/MT, a forma e tempo de armazenagem e transporte da medicação biológica desde a retirada da farmácia até sua aplicação e a ocorrência de eventos adversos concomitantes.

O grupo II (observacional e prospectivo) estudou pacientes com AR em início de tratamento com qualquer das terapias biológicas aprovadas para o tratamento da AR no Brasil, durante 24 semanas de seguimento. No período de outubro de 2008 a outubro de 2010, foram incluídos 30 pacientes mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. No período de seguimento os pacientes foram avaliados na data de inclusão no estudo e 30, 60, 90 e 180 dias após o início do tratamento. Nas visitas, foram coletados exames laboratoriais, aplicação de questionário (anexo) de satisfação do usuário quanto a FAC/SES, a forma e tempo de armazenagem e transporte da medicação biológica, a ocorrência de eventos adversos concomitantes e avaliação clínica. O DAS28-VHS foi calculado em cada visita.

3.1 Critérios de Inclusão

- Indivíduos em uso de terapia biológica para AR, vinculados a FAC-SES ou HGU;
- Indivíduos em início tratamento com terapia biológica para AR, vinculados a FAC-SES ou HGU;
- Indivíduos capazes de compreender e dar o Consentimento Livre e Esclarecido por escrito;
- Indivíduos capazes de cumprir os procedimentos do estudo, de acordo com a avaliação do investigador.

3.2 Critérios de Exclusão

- Retirada do Consentimento Livre e Esclarecido;

Para coleta dos dados foram utilizados protocolos padronizados, contendo as seguintes variáveis:

3.3 Grupos do estudo

Grupo I:

- Dados Demográficos: nome paciente, idade, sexo, peso, altura.
- Acesso ao tratamento: local de atendimento pelo médico prescritor, data da primeira prescrição, data da retirada da primeira dose, satisfação em relação ao atendimento na farmácia de alto custo, condições de conservação da medicação em casa e no transporte.
- Exames prévios ao início do tratamento: hemograma, velocidade de hemossedimentação da 1ª hora (VHS), proteína C reativa (PCR), teste tuberculínico cutâneo (PPD), radiografia de tórax.
- Dados da prescrição: medicação(ões) prescrita(s), dose, data início do uso, tempo de uso, número de doses utilizadas, efeitos adversos.

- Exames durante o do tratamento: hemograma, VHS, PCR.

- Eficácia: Cálculo do DAS28-VHS atual.

Grupo II:

- Dados Demográficos: nome paciente, idade, sexo, peso, altura.

- Acesso ao tratamento: local de atendimento pelo médico prescritor, data da primeira prescrição, data da retirada da primeira dose, satisfação em relação ao atendimento na farmácia de alto custo.

- Exames prévios ao início do tratamento: hemograma, VHS 1ª hora, PCR, PPD, anticorpo anti-nuclear (FAN), anticorpo anti-DNA nativo (dupla hélice), Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (Anti-CCP) e radiografia de tórax AP e perfil.

- Avaliação clínica inicial: cálculo do DAS28-VHS, drogas modificadoras em uso concomitante e dose.

- Dados da prescrição: medicação biológica prescrita, dose, data início do uso.

- Exames durante o tratamento: hemograma, VHS, PCR, FAN, anti-CCP, anti-DNA nativo.

- Exames ao final do seguimento: hemograma, VHS, PCR, FAN, anti-CCP, anti-DNA nativo.

- Avaliação clínica de seguimento (30, 60, 90 e 180 dias): cálculo do DAS28-VHS, drogas modificadoras em uso concomitante e dose, efeitos adversos desde a última dose da medicação.

Os exames deste grupo foram realizados pelo laboratório de análises clínicas do HGU, conforme rotina do serviço, tendo sido utilizadas as seguintes metodologias:

- Velocidade de hemossedimentação de 1ª hora: Westergren.

- Proteína C reativa: nefelometria.
- Perfil de auto anticorpos (FAN): Imunofluorescência Indireta em células HEp-2.
- Anticorpo anti-DNA nativo (dupla hélice): Imunofluorescência Indireta
- Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (Anti-CCP): Elisa (CCP2)

3.4 Análise estatística

O banco de dados foi compilado em planilha eletrônica do programa Microsoft Excel 2003, e realizado o estudo descritivo das variáveis.

A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows, versão 20.0.

Para apresentação dos dados, utilizou-se a análise estatística exploratória.

Para comparação das variáveis qualitativas, utilizou-se tabelas de referência cruzada, testes t de Student com bootstrap e teste de duas médias independentes de Kolmogorov-Smirnov. Em todos os procedimentos utilizou-se simulação Monte Carlo com 1000 reamostragens a fim de otimizar o poder de discriminação dos procedimentos.

Foi estabelecido nível de significância menor que 0,05 ($p < 0,05$) e intervalo de confiança de 95% como referência para os testes realizados.

4. RESULTADOS

Foram incluídos 68 pacientes na fase retrospectiva do estudo (grupo I) e 30 pacientes na fase prospectiva (grupo II). Os dois grupos foram semelhantes em relação à idade, sexo, peso e altura, conforme tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com AR dos grupos I e II, em uso de terapias biológicas, no estado de Mato Grosso, Brasil.

	Grupo I (n: 68)	Grupo II (n: 30)
Idade	50,3 (23-74)	49,6 (26-73)
Sexo	Fem: 57 (83,8%) Masc: 11 (16,2%)	Fem: 26 (86,7%) Masc: 4 (13,3%)
Peso (kg)	66,4 (46,3-108)	73,4 (45-100)
Altura (cm)	159,5 (147-183)	160,4 (146-188)

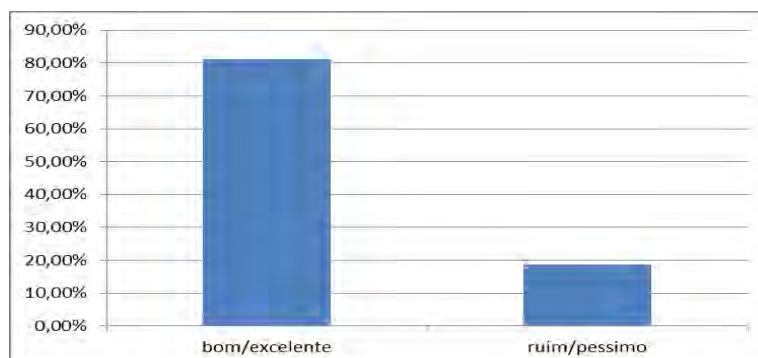
4.1 Resultados referentes ao grupo I:

No período de outubro/2008 a outubro/2010 foram incluídos 68 pacientes no grupo I do estudo.

A maioria dos pacientes (76,1%) era da região metropolitana de Cuiabá, que engloba também o município de Várzea Grande, que tem uma população aproximada de oitocentos mil habitantes.

Todos se beneficiavam da farmácia de alto custo da SES/MT sendo que 80,6% dos pacientes consideravam o atendimento prestado pela farmácia bom ou excelente. (Figura 3)

Figura 3. Avaliação do atendimento prestado pela farmácia de alto custo (SUS) por parte dos pacientes do grupo I, em tratamento para AR, no estado de Mato Grosso, Brasil.



Os 68 pacientes referiram transportar adequadamente a medicação, ou seja, em caixa térmica devidamente refrigerada, porém, 18,8% dos pacientes não armazenavam a medicação corretamente em seu domicílio. O tempo médio de transporte da medicação até o local de aplicação foi de 36 minutos.

Os dados laboratoriais prévios ao início do tratamento com terapias biológicas foram obtidos dos prontuários destes pacientes junto a farmácia de alto custo e estão agrupados na tabela 2.

Tabela 2. Exames laboratoriais dos pacientes em tratamento para AR do grupo I, antes do início de terapia biológica, no estado de Mato Grosso, Brasil.

Exame	Valor médio (mín-max)	IC 95%*
Hemoglobina inicial (mg/dl)	11,7 (8,3-13,7)	11,48-11,95
Hematócrito inicial (%)	35,9 (28,1-41,2)	35,4-36,56
Leucócitos totais inicial	8666 (5070-13100)	8144-9158
Plaquetas inicial	296584 (108000-481000)	280015-313591
VHS inicial (mm)	48,3 mm(13-108)	43,6-52,86

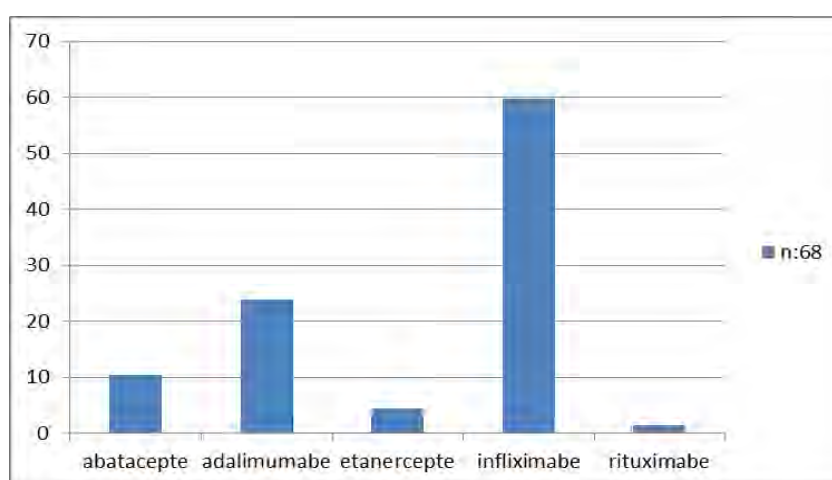
* IC 95% obtido pela técnica Bootstrap com 1.000 reamostragens

Neste grupo havia pacientes em uso já há mais de 48 meses, período onde a triagem para tuberculose não era rotina. Assim, dos 68 pacientes deste

grupo do estudo, apenas 12 tinham PPD prévio ao tratamento, sendo todos não reatores e 18 raios-X de tórax, todos normais.

Quanto à primeira medicação biológica utilizada, em 58,2% foi o infliximabe, em 25,4% o adalimumabe, em 10,4% o abatacepte, em 4,5% o etanercepte e em 1,5% o rituximabe, sendo que o tempo médio de uso da primeira terapia biológica foi de 12,3 meses. (Figura 4)

Figura 4. Distribuição da primeira medicação biológica prescrita aos pacientes do grupo I, em tratamento para AR, no estado de Mato Grosso, Brasil.



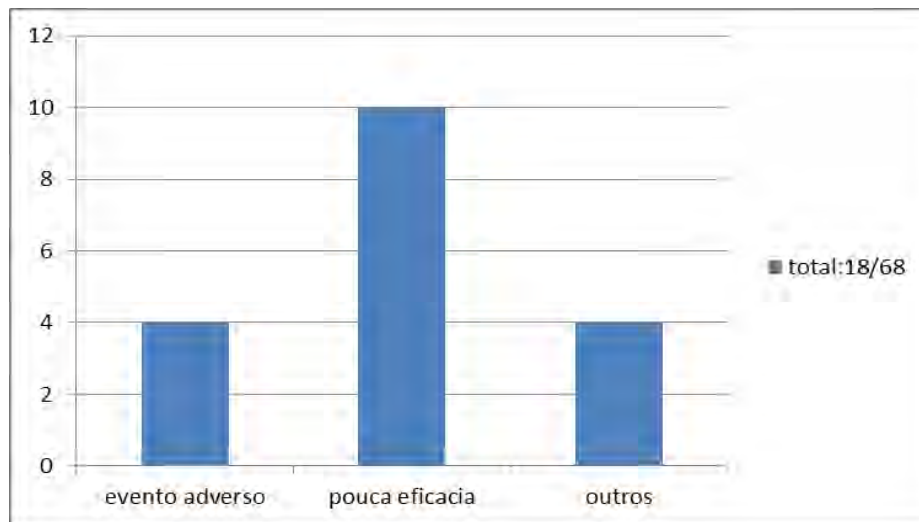
Quatorze pacientes deste grupo (20,9%), referiram algum evento adverso ao uso da primeira terapia biológica, sendo que em apenas quatro casos houve suspensão da droga por este motivo. Destes, 2 por desconforto respiratório durante a infusão/aplicação, 1 por crise hipertensiva e 1 por reação alérgica cutânea.

Tabela 3. Distribuição dos eventos adversos dos pacientes em tratamento para AR do grupo I, após uso da 1ª terapia biológica, no estado de Mato Grosso, Brasil.

Evento Adverso	Suspensão do biológico
Total	20,9% (14/68) / 224/68
Alergia cutânea	6/14 / 1
Hipertensão arterial	3/14 / 1
Cefaléia	2/14 / 2
Dispneia	2/14 / 2

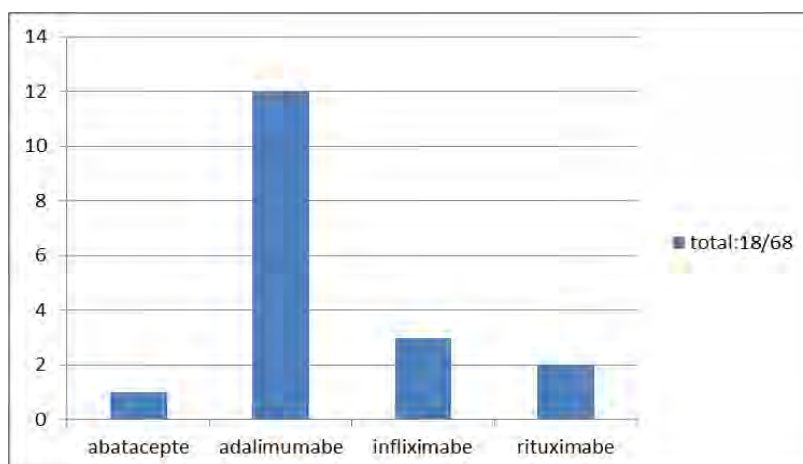
No total, dezoito pacientes (26,5%) suspenderam o uso da primeira medicação biológica, sendo que quatro (22,2%) por evento adverso, dez (55,6%) por ineficácia e quatro (22,2%) por outros motivos. (Figura 5)

Figura 5. Distribuição dos motivos de suspensão do 1º biológico, em pacientes em tratamento por AR do grupo I, no estado de Mato Grosso, Brasil.



Dos 18 pacientes que iniciaram um segundo biológico, 12 pacientes (66,7%) migraram para adalimumabe, três (16,7%) para infliximabe, dois (11,1%) para rituximabe e um (5,6%) para abatacepte. O tempo médio de uso do segundo biológico foi de três meses até a data da avaliação do estudo, sendo que apenas em um caso houve reação adversa, que não foi motivo de suspensão da droga. (Figura 6)

Figura 6. Distribuição do segundo biológico prescrito para pacientes em tratamento por AR do grupo I, no estado de Mato Grosso, Brasil.



A avaliação laboratorial no momento de inclusão destes pacientes no grupo I do estudo, ou seja, após uso de pelo menos uma droga biológica em período médio de 12,4 meses, está na tabela 4.

Tabela 4. Exames laboratoriais dos pacientes em tratamento por AR do grupo I, após uso de terapia biológica, no estado de Mato Grosso, Brasil.

Exame	Valor médio (min-max)	IC 95%*
Hemoglobina atual (mg/dl)	13,0 (8,9-17)	12,6-13,4
Hematócrito atual (%)	39,1 (27,8-50,5)	38,1-40,3
Leucócitos atual	7981 (3100-18400)	7318-8644
Plaquetas atual	267446 (126000-462000)	250325-284644
VHS atual (mm)	36,1 (3-30)	30,5-41,5

* IC 95% obtido pela técnica Bootstrap com 1.000 reamostragens

A avaliação do índice de atividade da doença nos pacientes do grupo I no momento da visita do estudo, utilizando o DAS28-VHS, teve um valor médio de 3,8 e está apresentada de acordo com a faixa de intensidade na tabela 5.

Tabela 5. Distribuição do índice de atividade da doença (DAS28-VHS) dos pacientes em tratamento para AR do grupo I, no estado de Mato Grosso, Brasil.

	Média (min-max)	IC 95%
DAS28 – VHS atual	3,8 (1,3-7,3)	3,4-4,1
Remissão/Baixa Atividade (<3,2)	41,2% (28/68)	
Atividade Moderada (3,2 a 5,1)	39,7% (27/68)	
Atividade Intensa (>5,1)	19,1% (13/68)	

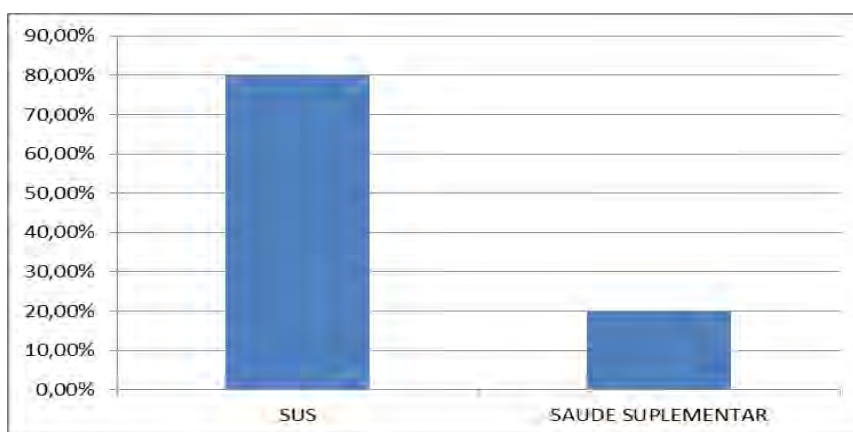
* IC 95% obtido pela técnica Bootstrap com 1.000 reamostragens

4.2 Resultados referentes ao grupo II

Foram incluídos na fase prospectiva do estudo (grupo II), entre outubro/2008 a outubro/2010, 30 pacientes com AR em início de terapia biológica, sendo que 83,3% eram da região metropolitana de Cuiabá.

Vinte e quatro destes pacientes (80%) tinham acesso a medicação biológica através do SUS e seis (20%) através da saúde suplementar. (Figura 7)

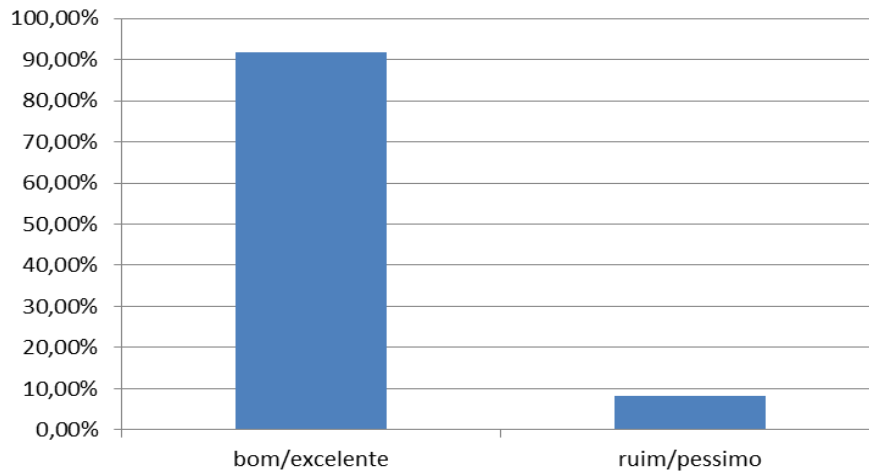
Figura 7. Distribuição dos pacientes em tratamento por AR do grupo II, no estado de Mato Grosso, Brasil, de acordo com o sistema de saúde utilizado.



Dentre os usuários do SUS, 91,7% consideraram o atendimento da FAC/SES bom ou excelente (Figura 8), 85,7% armazenavam a medicação de forma correta e todos transportaram a medicação adequadamente. Do total, 65,2% dos pacientes deixavam a medicação no centro de infusão onde faziam

seu tratamento. Daqueles que armazenavam a medicação em casa, o tempo médio de transporte até o local de infusão/aplicação foi de 523,5 minutos.

Figura 8. Avaliação do atendimento prestado pela farmácia de alto custo (SUS) por parte dos pacientes em tratamento por AR do grupo II, no estado de Mato Grosso, Brasil.



Os exames laboratoriais obtidos antes do início e após 24 semanas de uso da terapia biológica em todos os 30 pacientes estão na tabela 6.

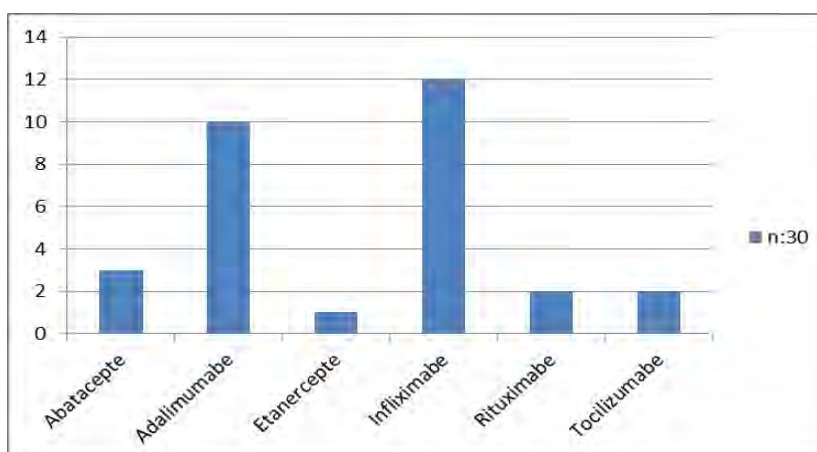
Tabela 6. Distribuição dos exames laboratoriais dos pacientes em tratamento por AR do grupo II, antes e depois do uso de terapia biológica por 24 semanas, no estado de Mato Grosso, Brasil.

Exame	Pré-biológico	Pós-biológico	p*
Hemoglobina (mg/dl)	12,8 (9,9-16,8)	13,1 (9,6-15,4)	0,226
Hematócrito (%)	38,6 (28,7-48,9)	39,0 (29,7-45,9)	0,471
Leucócitos total	8453 (5600-14500)	6861 (3000-10600)	0,076
Plaquetas	278863 (142000-427000)	244655 (106000-397000)	0,070
VHS (mm)	28,6 (2-100)	26,8 (3-90)	0,728
FAN positivo	13,3% (4/30)	23,3% (7/30)	<0,005
Anti DNA positivo	0	6,7% (2/30)	0,005
Anti CCP positivo	63,3%(19/30)	63,3% (19/30)	0,2
PPD positivo	0	-	
Rx Tórax alterado	0	-	

* Obtido pela técnica de Bootstrap com 1.000 reamostragens.

Quanto à primeira medicação biológica utilizada, em 40% foi o infliximabe, em 33,3% o adalimumabe, em 10% o abatacepte, em 6,7% o tocilizumabe, em 6,7% o rituximabe e em 3,3% o etanercepte. (Figura 9)

Figura 9. Distribuição do primeiro biológico prescrito aos pacientes em tratamento por AR do grupo II, no estado de Mato Grosso, Brasil.



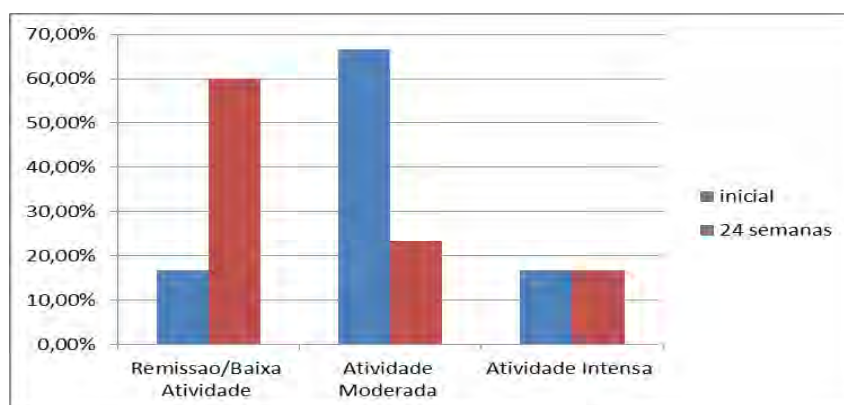
O índice de atividade da doença (DAS28-VHS) foi avaliado antes e após 24 semanas do início da terapia biológica nos 30 pacientes do grupo II, e estão apresentados na tabela 7. A redução média no DAS28-VHS foi de 23,3%, que representou remissão ou baixa atividade da doença em 60% dos pacientes após 24 semanas de tratamento. (Figura 10)

Tabela 7. Distribuição do índice de atividade da doença (DAS28-VHS) dos pacientes em tratamento por AR do grupo II, antes e após 6 meses de terapia biológica, no estado de Mato Grosso, Brasil.

	Pré-biológico	Pós-biológico (24 semanas)	p*
DAS28-VHS	MEDIA: 4,3 (2,0-7,3)	Media: 3,3 (1,7-6,9)	0,002
Remissão/Baixa Atividade (<3,2)	16,7% (5/30)	60% (18/30)	
Atividade Moderada (3,2 a 5,1)	66,6% (20/30)	23,3% (7/30)	
Atividade Intensa (>5,1)	16,7% (5/30)	16,7% (5/30)	

* obtido pela técnica de Bootstrap com 1.000 reamostragens.

Figura 10. Distribuição do índice de atividade da doença (DAS28) no grupo 2, por classe, comparativo entre antes e após 24 semanas do início da terapia biológica.



Houve reação adversa em 23% (7/30) dos pacientes, porém só houve suspensão da primeira droga em um caso, que foi substituído por adalimumabe até a conclusão do período de estudo. Em seis dos pacientes o evento adverso foi hipertensão durante a infusão/aplicação e em um caso foi reação alérgica

cutânea importante, sendo este último o motivo da suspensão e troca do biológico.

Tabela 8. Distribuição dos eventos adversos dos pacientes em tratamento para AR do grupo II, após uso de terapia biológica, no estado de Mato Grosso, Brasil.

Evento Adverso	Suspensão do biológico	
Total	23% (7/30)	1/30
Alergia cutânea	1/7	1
Hipertensão arterial	6/7	

4.3 Dados comparativos entre os grupos I e II

Comparando os pacientes do grupo I do estudo, já em uso de terapias biológicas de forma aberta e sem o controle e seguimento proposto no estudo, com os pacientes do grupo II após 24 semanas do uso terapias biológicas, verifica-se semelhança nos exames gerais, conforme tabela 9, com exceção feita a contagem de leucócitos total que estatisticamente menor no grupo II, porém dentro do intervalo de normalidade para o método que é de 4.000 a 11.000 leucócitos por mm³.

Tabela 9. Comparação entre os exames laboratoriais dos pacientes em tratamento por AR dos grupos I e II, após uso de terapias biológicas, no estado de Mato Grosso, Brasil.

	Grupo I	Grupo II	variação	p*
Hemoglobina (mg/dl)	13,1%(8,9-17)	13,1 (9,6-15,4)	0	0,734
Hematócrito (%)	39,2 (27,8-50,5)	39,0 (29,7-45,9)	0,2	0,877
Leucócitos total	8037 (3100-18400)	6861 (3000-10600)	1176	0,029
Plaquetas	267029 (126000-462000)	244655 (106000-397000)	22374	0,157
VHS (mm)	35,9 (3-30)	26,8 (3-90)	9,1	0,100

* obtido pela técnica Bootstrap com 1.000 reamostragens

Quando comparamos o índice de atividade da doença (DAS28-VHS) entre os pacientes dos dois grupos após uso de terapias biológicas, nota-se que houve redução significativa ($p < 0,05$) na média do DAS28-VHS (-13,2%), sendo que o percentual de pacientes em remissão foi bem maior (60%) no

grupo que teve o tratamento controlado e assistido com 4, 8, 12 e 24 semanas após o início da terapia biológica, quando comparado com o grupo vinha fazendo o tratamento sem o controle proposto no estudo (41,2%). (Tabela 10)

Tabela 10. Comparação entre o índice de atividade da doença (DAS28-VHS) dos pacientes em tratamento por AR dos grupos I e II, após uso de terapias biológicas, no estado de Mato Grosso, Brasil.

	Grupo I	Grupo II	p
DAS28-VHS Pós-biológico	Média: 3,8	Media: 3,3	0,042
Remissão/Baixa Atividade (<3,2)	41,2% (28/68)	60% (18/30)	
Atividade Moderada (3,2 a 5,1)	39,7% (27/68)	23,3% (7/30)	
Atividade Intensa (>5,1)	19,1% (13/68)	16,7% (5/30)	

* teste Kolmogorov-Smirnov

5. DISCUSSÃO

A AR é doença inflamatória sistêmica que acomete em torno de 1% da população e tem elevado potencial incapacitante devido a destruição da cartilagem articular ao longo do processo da doença.

Avanços no conhecimento da patogenia da doença permitiram que nas últimas duas décadas fossem desenvolvidas drogas que efetivamente bloqueiam a evolução habitual da doença, fazendo com que os objetivos no tratamento fossem modificados. Hoje se busca a remissão da atividade inflamatória da doença e a prevenção do dano articular.

Este novo cenário no desfecho do tratamento, também exigiu a busca pelo diagnóstico da doença ainda em fase inicial, que foi conseguido com a publicação dos novos critérios de classificação da doença em 2010 (ALETAHA et al., 2010).

Estas novas drogas desenvolvidas para o tratamento da AR utilizam técnicas de biotecnologia com elevado grau de complexidade, são semelhantes em tipo e função as proteínas humanas, sendo conhecidas como drogas biológicas.

No Brasil, o tratamento com biológicos para AR teve início há aproximados 12 anos, quando as primeiras drogas tiveram aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Logo após, seu uso foi incorporado no Sistema Único de Saúde, permitindo que seus usuários tivessem acesso a este tipo de tratamento.

Os biológicos são medicamentos de custo elevado e de uso contínuo, resultando em impacto financeiro significativo para o sistema de saúde público. Apesar disso, estas drogas sempre foram dispensadas no SUS diretamente aos usuários, dificultando a obtenção de dados de eficácia e segurança que permitam estudos de custo-efetividade e farmacovigilância adequados.

A farmácia de alto custo da Secretária de Estado de Saúde de Mato Grosso é a única unidade de saúde que dispensa este tipo de tratamento a

pacientes com AR no Estado de Mato Grosso e o Serviço de Reumatologia do Hospital Geral Universitário é o principal demandante pelas prescrições deste tipo de tratamento a usuários do SUS no Estado de Mato Grosso. Por estes motivos, este estudo foi desenvolvido nestas duas unidades de saúde.

No período de outubro de 2008 a outubro de 2010, 98 pacientes em uso de terapias biológicas foram incluídos no estudo, sendo todos usuários da FAC (SES-MT) ou do HGU. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos de estudo. No grupo I foram incluídos 68 pacientes já em uso de terapia biológicas os quais foram avaliados clinicamente e laboratorialmente conforme protocolo do estudo, que incluiu dados retrospectivos relacionados ao tempo de uso e segurança. No grupo II foram incluídos 30 pacientes em início deste tipo de tratamento. Estes foram acompanhados em seis visitas durante 24 semanas onde avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas conforme protocolo do estudo.

Os grupos I (retrospectivo) e II (prospectivo), foram semelhantes em relação às características demográficas e biométricas. A totalidade dos pacientes do grupo I do estudo eram usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), demonstrando a realidade brasileira no tratamento da AR. Ressalta-se que, no período de coleta do estudo, outubro/2008 a outubro/2010, a regulamentação de acesso a estes tratamentos via saúde suplementar no Brasil ainda não estava totalmente implementada. Nos anos seguintes, até os dias de hoje, essa realidade mudou, sendo que o SUS oferece regularmente apenas três dos anti-TNF e, na saúde suplementar o acesso às outras classes de terapias biológicas é permitida para os medicamentos de uso endovenoso.

Na fase prospectiva do estudo (grupo II) 80% dos pacientes eram usuários do SUS e 20% da saúde suplementar, demonstrando a mudança na legislação de acesso a este tipo de tratamento no Brasil. Em 2008, a Agência Nacional de Saúde Suplementar publicou a Resolução Normativa nº 167 que incluiu, conforme artigo 14, a cobertura obrigatória para tratamentos ambulatoriais que incluíssem medicamentos de uso assistido (AGÊNCIA, 2012).

Neste estudo 80,6% dos usuários do grupo I e 91,7% do grupo II manifestaram satisfação no atendimento dispensado pela Farmácia de Alto Custo da Secretaria de Estado de Saúde do Estado de Mato Grosso.

A assistência farmacêutica no SUS oferece a terapia biológica para tratamento da AR mediante protocolo clínico desde 2001 e entrega diretamente aos pacientes essas medicações, mesmo sendo essas de custo elevado, de conservação em temperatura específica e algumas de uso somente endovenoso, ou seja, não domiciliar. Cerca de 20% dos pacientes do grupo I referiram não armazenar a medicação corretamente, o que certamente compromete a qualidade das medicações, colocando em risco a eficácia e a segurança no uso destas drogas. Existe um movimento em vários estados e em Mato Grosso não é diferente, em mudar a forma de dispensação deste grupo de medicamentos, permitindo que os pacientes só tenham acesso em clínicas especializadas devidamente habilitadas junto ao Sistema Único de Saúde. Esta postura busca o uso racional dos biológicos, assim como garantir o acompanhamento da eficácia e principalmente segurança no uso destas medicações.

No grupo II, houve mudança nos hábitos dos pacientes, onde 65,2% passaram a armazenar a medicação no próprio centro onde iriam receber a aplicação ou infusão, permitindo uma armazenagem segura e o uso correto dos medicamentos biológicos. Vale ressaltar que, para os pacientes usuários da saúde suplementar, não há dispensação de medicação diretamente aos pacientes e o acesso é sempre via centros de terapias assistidas; no SUS, o protocolo federal, ainda prevê a dispensação dos biológicos para tratamento da AR diretamente aos pacientes, porém recomenda a criação de Centros de Referência para o tratamento destes pacientes, o que vem sendo feito por alguns estados (MINISTÉRIO, 2012).

Em Mato Grosso, e por consequência deste estudo, mudanças estão ocorrendo na forma de acesso a essas medicações. É exigência constar no laudo de solicitação a ser preenchido pelo médico assistente pelo menos um dos índices de atividade da doença reumatoide, juntamente com os exames de rotina. O processo de solicitação, análise, aprovação e dispensação destas

medicações foi informatizado e parametrizado (SECRETARIA, 2012). Esta mudança está permitindo a criação de um banco de dados informatizado, prospectivo, de todas as medicações e doenças contempladas no componente especializado da assistência farmacêutica no âmbito da SES/MT, que permitirá em curto espaço de tempo estudos de eficácia e segurança fase IV, demonstrando a realidade no uso destes medicamentos e permitindo estudos de farmacoeconomia que orientem os gastos públicos na assistência farmacêutica.

A avaliação laboratorial dos pacientes do grupo I, obtida de forma retrospectiva, demonstrou uma anemia leve na maioria dos pacientes e provas inflamatórias alteradas com VHS médio inicial em torno de 48 mm. Estes dados estão em acordo com a literatura (TRACEY et al., 1988). O aumento crônico de citocinas pró-inflamatórias circulantes resulta nestas alterações que são consideradas sinais indiretos de doença reumatoide ativa, sendo por isso exames rotineiros no seguimento de pacientes em tratamento para AR (KLARENBECK et al., 2010).

Ainda no grupo I, comparando-se os resultados de exames do início do tratamento com terapias biológicas obtidos de forma retrospectiva com os resultados dos exames colhidos no dia da visita, houve um aumento no valor médio da hemoglobina e uma redução do VHS. Como os exames foram realizados em momentos diferentes, em diversos laboratórios de patologia clínica, não foi possível a análise estatística comparativa.

No grupo II, foi possível a inclusão de exames de forma comparativa e realizar análise estatística entre os dados do início da terapia biológica e 24 semanas após o uso desta. Houve elevação no valor médio da hemoglobina (+0,3 mg/dl) e hematócrito (+0,4%), e queda na contagem de leucócitos (-1.592) e VHS (-1,8). Esta variação só foi significativa para a redução no total de leucócitos.

Estudos clínicos com adalimumabe (BREDVELD et al., 2006), etanercepte (EMERY et al., 2010) e infliximabe (SMOLEN et al., 2009) mostram uma elevação dos níveis de hemoglobina e redução do VHS após uso de

terapia anti-TNF. A variação na contagem de leucócitos não teve semelhança com dados de literatura, podendo ser explicada pelo tamanho da amostra, que, para esta variável, teria sido insuficiente para produzir dados semelhantes à literatura existente.

Neste grupo o anticorpo anti-CCP foi positivo em 63,3% dos pacientes, antes e após os seis meses de acompanhamento. Este dado corresponde à literatura. O anti-CCP tem uma sensibilidade de 70%-75% e especificidade de cerca de 95% (RAZA et al., 2005). No estudo de DA MOTA et al.(2011), 40 pacientes com AR com menos de 12 meses de evolução foram acompanhados por 3 anos. O anti-CCP foi positivo em 50% dos pacientes e não variou após três anos de seguimento.

O perfil de autoanticorpos (FAN) realizado antes e após o uso de terapia biológica por 24 semanas comprovou o já mencionado em literatura. Houve conversão significativa do FAN para positivo em 42,9% dos pacientes, reforçando o já descrito potencial de antigenicidade destas medicações na indução da formação de autoanticorpos. Em menor escala, mas significativa, houve conversão do anti-DNA dupla hélice em 6,7% destes pacientes. Apesar desta conversão sorológica, nenhum dos pacientes acompanhados desenvolveu sinais ou sintomas de outras doenças autoimunes que não a AR já diagnosticada. No estudo de NOVAK et al.(2011), um coorte de um ano foi realizado com 24 pacientes com AR em uso de infliximabe. O perfil de autoanticorpos foi positivo em 66,6% e o anti-DNA(ds) em 50%. Um paciente desenvolveu lúpus sistêmico clínica e laboratorialmente.

No mundo, o início do uso de anti-TNF fez aumentar o número de casos de tuberculose, como consequência do efeito imunomodulador destas drogas, principalmente dos bloqueadores do TNF-alfa (SINGH et al., 2011). Devido a isto, hoje é rotina a realização de radiografia de tórax e teste tuberculínico (PPD) antes do uso destas terapias, buscando-se prevenir a recidiva ou manifestação desta doença, cuja prevalência ainda é alta em países da América Latina, sendo inclusive endêmica na maioria desses. No grupo I, apenas 12 dos 68 pacientes incluídos tinham o PPD prévio e somente 18 tinham radiografia de tórax prévia, demonstrando que os médicos assistentes à

época do início de tratamento desses pacientes ainda não estavam alertas quanto à tuberculose. O mesmo ocorreu em outros países. No estudo de SINGH et al. (2011), dados revisados de 163 estudos clínicos controlados com 50.010 participantes em uso de terapias biológicas, comprovou o maior risco de reativação de tuberculose (OR:4,68) quando comparado aos controles. Somente após a evidência deste risco aumentado é que a prevenção da tuberculose foi adotada como rotina em pacientes com indicação de uso de terapias biológicas (MOTA et al., 2012; SMOLEN et al., 2010).

No grupo II (prospectivo) 100% dos pacientes tiveram o PPD e a radiografia de tórax realizados previamente ao uso da terapia biológica, conforme preconiza o Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da AR (MOTA et al., 2012). Nesta amostragem, 100% dos exames foram normais não indicando profilaxia ou tratamento para tuberculose em qualquer dos pacientes.

Dentre as medicações biológicas mais prescritas, os anti-TNF disponíveis no protocolo ministerial representaram 88,1% no grupo I (retrospectivo). O restante referiu-se a outras classes de terapias biológicas disponibilizadas no estado de Mato Grosso através de processos administrativos ou judiciais. Por ser o anti-TNF mais antigo, o infliximabe também foi o biológico mais prescrito, apesar de uso mais complexo (via intravenosa) e necessitar duas horas para sua infusão, ao contrário das outras duas drogas disponibilizadas (adalimumabe e etanercepte) que são de uso subcutâneo. No grupo II (prospectivo), 36,9% tiveram um dos anti-TNF subcutâneos como primeira droga biológica prescrita e 40% optaram pelo infliximabe. Esta mudança entre os grupos se justifica não só pela maior prática e experiência dos prescritores com estas drogas como também pela maior facilidade de uso, sendo esta uma tendência que se mantém até os dias atuais. As novas opções de terapias biológicas para AR têm sido desenvolvidas, em sua maioria, para uso subcutâneo, a exemplo do golimumabe (EMERY et al., 2009), certolizumabe (STRAND et al., 2009) e abatacepte (KEYSTONE et al., 2012).

Em acordo com a literatura, os biológicos são drogas seguras. No grupo I do estudo 20,6% dos pacientes relataram algum evento adverso a primeira terapia biológica, sendo alergia cutânea e aumento da pressão arterial as queixas mais frequentes. Em quatro dos 68 pacientes deste grupo houve a suspensão da droga por evento adverso, sendo que dois por dispnéia, um por alergia cutânea e um por aumento na pressão arterial. Nenhum destes eventos adversos foi classificado como sério e não houve relato de infecção ou óbito. No grupo II, 23% dos pacientes relataram algum evento adverso, sendo aumento da pressão arterial e alergia cutânea os eventos relatados. Houve suspensão do uso da medicação em um paciente devido alergia cutânea. Neste grupo também não houve relato de infecção ou óbito. Estes dados estão em acordo com a literatura que indicam as reações de hipersensibilidade entre os eventos adversos não sérios mais frequentemente associados com este tipo de terapia (NAGY et al., 2011). Aumento de mortalidade também não está associado ao uso de terapias biológicas. LUNT; WATSON (2010), estudaram prospectivamente 12672 pacientes que estavam iniciando uso de terapia anti-TNF e 3552 pacientes em uso de drogas modificadoras do curso da doença não biológicas. A comparação entre os grupos não evidenciou aumento na mortalidade.

Além destes cinco casos de suspensão por evento adverso, em outros 14 pacientes do grupo I o primeiro biológico prescrito foi suspenso devido a ineficácia, fato este que ocorreu principalmente com o infliximabe, que também foi a droga mais prescrita como primeira opção. A perda de eficácia ao longo de uso de infliximabe é relatada. RADSTAKE et al. (2009) e BARTELDTS et al. (2010), estudaram esta redução de resposta e a relacionaram a uma maior imunogenicidade desta droga com o surgimento de anticorpos anti-infliximabe. Estes anticorpos levariam a uma menor meia vida da droga e consequente perda progressiva de eficácia.

A avaliação da eficácia foi feita através da mensuração do DAS28-VHS. No grupo I, com pacientes já em uso de terapia biológica há 12,3 meses em média, o valor médio do DAS28 foi 3,8. Neste grupo 39,7% dos pacientes

estavam com atividade moderada da doença, 41,2% estavam com atividade leve ou remissão da doença e 19,1% estavam em atividade intensa da doença.

No grupo II, avaliação do índice de atividade da doença (DAS28-VHS) foi obtida antes e após as 24 semanas de tratamento com pelo menos uma terapia biológica. Houve redução significativa no valor médio do DAS28 de 4,3 para 3,3. Após seis meses de tratamento, 60% dos pacientes estavam com a doença em remissão ou baixa atividade, 23,3% com a doença em atividade moderada e 16,7% em atividade intensa. Essa redução nos índices de atividade da doença está em acordo com a literatura. Em estudo observacional que acompanhou pacientes com AR precoce em uso de tratamento padronizado por 36 meses, a taxa de pacientes em remissão ou baixa atividade da doença foi de 30% (DA MOTA et al., 2011). No estudo de FURST et al. (2011), a taxa de pacientes em remissão da doença reumatoide (DAS28<2,6) em uso de terapia anti-TNF variou de 22,3% a 12,8% utilizando-se o DAS28 ou CDAI. A variação na resposta teve relação direta entre o tempo de duração da doença sendo maior em pacientes com menos de cinco anos de doença. Concluindo que o tratamento na doença precoce tem maior chance de resposta.

No estudo de WEINBLATT et al. (2003), 271 pacientes com AR em uso adalimumabe foram seguidos por cinco anos de tratamento sendo que 52% alcançaram a remissão clínica. KLARESKOG et al. (2004), comprovou que o uso de etanercepte associado ao metotrexato (48% de remissão) tem melhor resposta que o uso isolado destas drogas após 24 semanas. No estudo de JONES et al. (2008) o uso de tocilizumabe por 12 meses resultou em remissão no DAS28 em 47% dos pacientes.

Estes estudos foram realizados separando os pacientes em remissão daqueles em baixa atividade da doença. Neste estudo e conforme recomendações atuais, essas duas classes foram somadas explicando uma maior taxa de pacientes quando comparado com dados da literatura.

A diferença do DAS28 entre os dois grupos após o tratamento foi significativa. O percentual de pacientes com doença em baixa atividade ou em

remissão no grupo II (prospectivo) foi significativamente maior (60% no grupo II contra 41,2% no grupo I), demonstrando que o seguimento mais rigoroso do paciente sob este tipo de tratamento, mesmo sem a interferência na conduta do médico assistente, traz melhores resultados do que o paciente sem este tipo de acompanhamento. No estudo de SMOLEN et al. (2010), após discussão, alteração e votação de mais de 60 especialistas, foram publicadas dez recomendações para o tratamento da AR. A busca pela remissão ou baixa atividade da doença é uma delas. Para tanto, a avaliação a cada um a três meses nos primeiros seis meses de tratamento da doença ativa é recomendada, assim como a utilização de um dos índices aprovados para avaliação da atividade da doença. GRIGOR et al. (2004), comparou em estudo randomizado e controlado, um esquema de tratamento intensivo com o habitual em 111 pacientes com AR e concluiu que o esquema intensivo foi melhor na redução do índice de atividade da doença, na prevenção da progressão radiológica, na função física e qualidade de vida sem aumentar o custo do tratamento.

Como todo estudo observacional, varias limitações estão implícitas neste estudo, fazendo com que os resultados obtidos sejam analisados com cautela. Porém, como o objetivo do estudo foi analisar o uso de terapias biológicas no tratamento da artrite reumatoide conforme a realidade de acesso a estas medicações no sistema público de saúde, esta foi a forma encontrada de demonstrar as vantagens e as fragilidades existentes neste programa de acesso a tratamento. A limitação do estudo na compromete a importância do mesmo em demonstrar que mudanças devem ocorrer para a obtenção de melhores resultados em eficácia e segurança nesta linha de assistência do sistema público de saúde.

6. CONCLUSÕES

O tratamento com terapias biológicas no Estado de Mato Grosso foi eficaz no grupo prospectivo. O DAS28-VHS foi significativamente melhor no grupo onde o seguimento foi programado e o controle com exames de rotina e cálculo do índice de atividade da doença foram utilizados.

As terapias biológicas foram seguras. Foram relatados apenas eventos adversos não sérios. Não houve relato de infecção ou óbito. O motivo mais frequente de suspensão do primeiro biológico foi a perda de eficácia.

Dentre as principais características clínicas e laboratoriais, a melhora da hemoglobina e VHS não foram significativas. Houve conversão significativa no perfil de autoanticorpos, confirmando o potencial de imunogenicidade destas drogas induzindo a formação de autoanticorpos, porém sem repercussão clínica no grupo estudado. O anti-CCP manteve-se estável em 63% dos pacientes.

Os pacientes com AR em uso de terapias biológicas no estado de Mato Grosso demonstraram satisfação com a prestação de serviços oferecida pela SES/MT, sendo a maioria dos usuários da região metropolitana de Cuiabá. O programa de dispensação de terapias biológicas mostrou maior eficiência quando está vinculado a um centro de referência específico para este tipo de tratamento.

7. REFERÊNCIAS

ACR GUIDELINES - AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON RHEUMATOIDE ARTHRITIS GUIDELINES. Guidelines for the management of arthritis; 2002 Update. **Arthritis Rheum**, v. 46, p. 328 - 346, 2002.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Resolução normativa nº262/2011**. Disponível em: <<http://ans.gov.br>>. Acesso em: 03 jun. 2012.

ALAMANOS Y.; VOULGARI P.V.; DROSOS A.A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. **Semin Arthritis Rheum**, v. 36, n. 3, p. 182 - 188, 2006.

ALAMANOS, Y.; DROSOS, A. A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. **Autoimmun Ver**, v. 4, p. 130-136, 2005.

ALETAHA D.; NEOGI T.; SILMAN A.; FUNOVITS J.; FELSON D.; BINGHAM C. et al. The 2010 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheum**, Manuscript ID: ar-10-0085.R1, 2010.

ALEXOPOULOU, L. et al. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by toll-like receptor 3. **Nature**, v. 413, p. 732 - 738, 2001.

ARNETT F.C. et al. The American Rheumatism Association 1987, revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.31, p. 315 - 324, 1988.

BARTELDIS G.M. et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 5, p. 817 – 821, 2010.

BATHON, J.M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v. 343, n. 22, p. 1586-1593, 2000.

BÉRTOLO, M.B. et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da AR. **Rev Bras Reumatol**, v. 47, n. 3, p. 151-159, 2007.

BOKAREWA, M. et al. Pathological surviving expression links viral infections with pathogenesis of erosive rheumatoid arthritis. **Scand J Immunol**, v. 66, p. 192-198, 2007.

BREEDVELD, F.C. et al. The PREMIER study - A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 1, p. 26-37, 2006.

CALISKAN, R. et al. The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection. **Rheumatol Int**, v. 26, p. 7-11, 2005.

CHEHATA, J.C. et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. **Rheumatology**, v.40, n. 4, p. 447-452, 2001.

CHOY, E.H.S.; PANAYI, G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v. 344, p. 164-169, 2001.

COHEN, S.B. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 9, p. 2793-2806, 2006.

DA MOTA, L.M. et al. The presence of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) and rheumatoid factor on patients with rheumatoid arthritis (RA) does not interfere with the chance of clinical remission in a follow-up of 3 years. **Rheumatol Int**, v. 21(ahead of print), 2011.

DA MOTA, L.M. et al. 2011. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 3, p.199–219, 2011.

DE AZEVEDO, A.B., FERRAZ, M.B., CICONELLI RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. **Value Health**, v.11, n. 5, p. 869–877, 2008.

EDWARDS, J.C.; CAMBRIDGE, G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. **Rheumatology (Oxford)**, v. 40, p. 205-211, 2001.

EDWARDS, J.C.W. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v. 350, p. 2572-2581, 2004.

EMERY, P. et al. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v. 36, n. 7, p. 1429–1441, 2009.

EMERY, P. et al. 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 Rheum**, v. 54, n. 5, p. 1390-1400, 2006.

EMERY, P. et al. Tocilizumab (TCZ) significantly improves disease outcomes in patients with rheumatoid arthritis whose anti-TNF therapy failed: the RADIATE study. **Ann Rheum Dis**, v. 67(suppl II), p. 127, 2008.

EMERY, P. Practical aspects of treating rheumatoid arthritis, when, how, what is the evidence? In Program and abstracts of the Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2003). **Abstract**. June 18-21, 2003; Lisbon, Portugal.

EMERY, P. et al. Combination of Methotrexate and Etanercept in Early Rheumatoid Arthritis Trial Group. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early

rheumatoid arthritis: a two-year, doubleblind, randomized study. **Arthritis Rheum**, v. 62, n. 3, p. 674–682, 2010.

EMERY, P. et al. Improvement in HAQ disability in rheumatoid arthritis with adalimumab (HUMIRA) based on duration of disease [abstract 737]. **Arthritis Rheum**, v. 48(Suppl), p. 313, 2003.

EMERY, P. et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twentyfour-week results of a phase III, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 60, n. 8, p. 2272–2283, 2009.

FIRESTEIN, G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. **Nature**, v. 423, p. 356-361, 2003.

FOX, D.A. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis: inhibition of tumor necrosis factor. **Arch Intern Med**, v. 160, p. 437-444, 2000.

FRANSSILA, R. et al. Infections and musculoskeletal conditions: viral causes of arthritis. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 20, p. 1139-1157, 2006.

FURST, D.E. 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 (Hoboken)**, v. 63, n. 6, p. 856-864, 2011.

FURST, D.E. 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 (Hoboken)**, v. 63, n. 6, p. 856–864, 2011.

GARRISON, L.; MCDONNELL, N.D. Etanercept: therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 9, p. 233-238, 1999.

GAUSE, A.; BEREK, C. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: potential implications for treatment. *BIO DRUGS*, v. 15, p. 73-79, 2001.

GENOVESE, M.C. et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis refractory to tumor necrosis factor alfa inhibition. *N Engl J Med*, v. 353, n. 11, p. 1114-1123, 2005.

GENOVESE, M.C. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. The tocilizumab in combination with traditional Disease-modifying antirheumatic drug therapy study (TOWARD). *Arthritis Rheum*, v. 58, n. 10, p. 2968-2980, 2008.

GENOVESE, M.C. et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis refractory to tumor necrosis factor alfa inhibition. *N Engl J Med*, v.353, p. 1114-1123, 2005.

GENOVESE, M.C. et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*, v. 50, n. 5, p. 1412–1419, 2004.

GORONZY, J.J.; WEYAND, C.M. Rheumatoid arthritis: epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM, editors. **Primer on the Rheumatic Diseases**, 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation, p. 209-217, 2001.

GRIGOR, C. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, v. 364, n. 9430, p. 263–269, 2004.

HALE, L.P.; HAYNES, B.F. Pathology of rheumatoid arthritis and associated disorders. In: Koopman WJ, ed. **Arthritis and allied conditions. A textbook of Rheumatology**. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, p.993-1016, 1997.

HARRIS JR, E.D. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*, v. 322, p. 1277-1289, 1990.

HETLAND, M.L. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. **Arthritis Rheum**, v. 62, n. 1, p. 22–32, 2010.

HOCHBERG, M.C. et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 62(suppl2), p. 13–16, 2003.

HYRICH, K.L. et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis - Results from a large UK national cohort study. **Arthritis Rheum**, v.56, p.13 - 20, 2007.

JARVIS B.; FAULDS D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. **Drugs**, v.57, p. 945-946, 1999.

JONES, G. et al. Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: the AMBITION study. **Ann Rheum Dis**, v. 67(suppl II), p. 89, 2008.

KATCHAMART, W. et al. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, n. 8, p. 1128–1143, 2010.

KAVANAUGH, A. Combination cytokine therapy: the next generation of rheumatoid arthritis therapy? **Arthritis Rheum**, v. 47, p. 87-92, 2002.

KEYSTONE, E. C. et al. 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, 52-week trial. **Arthritis Rheum**, v. 50, n. 5, p. 1400-1411, 2004.

KEYSTONE, E.C. et al. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study. **Ann Rheum Dis**, v. 71, n. 6, p. 857-861, 2012.

KEYSTONE, E.C. et al. Certolizumab pegol with methotrexate significantly decreases signs and symptoms and progression of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis: 1-year results from the RAPID 1 trial. **Ann Rheum Dis**, v. 67(suppl II), p. 186, 2008.

KLARENBECK, N.B. et al. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. **BMJ**, v.341, p.6942, 2010.

KLARESKOG, L. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. **Lancet**, v. 363, n. 9410, p. 675-681, 2004.

KREMER, J.M. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. **Ann Intern Med**, v. 144, n. 12, p. 865-876, 2006.

LANDEWE, R. et al. Radiographic inhibition of progression of structural damage: results from the RAPID 2 trial. **Ann Rheum Dis**, v. 67(suppl II), p. 321, 2008.

LIPSKY P. et al. 102-wk clinical and radiologic results from the ATTRACT trial: a 2-year, randomized, controlled, phase 3 trial of infliximab (Remicade) in pts with active RA despite MTX. **Arthritis Rheum**, v. 43 (Suppl), p. S269, 2000.

LUNT, M. et al. No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Arthritis Rheum**, v. 62, n. 11, p. 3145-3153, 2010.

MAGNUSSON, M.; ZARE, F.; TARKOWSKI, A. Requirement of type I interferon signaling for arthritis triggered by double-strand RNA. **Arthritis Rheum**, v. 54, p. 148-157, 2006.

MARQUES-NETO, J.F. et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. **Rev Bras Reumatol**; v. 33, p. 169–173, 1993.

MCINNES, I.B.; O'DELL, J.R. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v.69, n. 11, p.1898 - 1906, 2010.

MCINNES, I.B.; SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nat Rev Immuno**, v. 7, p. 429-442, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Portaria SAS nº 661 de 03 de dezembro de 2010**. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 11 abr. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas- AR**. Portaria SAS/MS nº 865, de 05 de novembro de 2002. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 11 abr. 2012.

MOTA, L.M.H. et al. Autoanticorpos na AR inicial: coorte Brasília - resultados de uma análise seriada de três anos. **Rev. Bras. Reumatol**. v. 51, n. 6, p. 564-571, 2011.

MOTA, L.M.H. et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, n. 2, p. 135-174, 2012.

NAGY, G. et al. Adverse events during biological therapy – focusing on dermatological side-effects. **Orv Hetil**, v. 152, n. 6, p. 212-220, 2011.

NAM, J.L. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 6, p. 976–986, 2010.

NOVAK, S. et al. Clinical significance of autoantibodies induced by infliximab treatment: two-year follow-up after infliximab discontinuation. **Acta Dermatovenerol Croat**, v. 19, n. 3, p. 156-160, 2011.

PERLMUTTER, D.H. et al. Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. **J Clin Invest**, v. 78, p. 1349-1354, 1986.

PINHEIRO, G.R.C. Instrumentos de medida da atividade da AR: por que e como Empregá-los. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 47, n. 5, p. 362-365, 2007.

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL. **Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990**. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 11 abr. 2012.

RADSTAKE, T.R. et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 68, n. 11, p. 1739–1745, 2009.

RAZA, K. et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. **J Rheumatol**, v. 32, n.2, p. 231-238, 2005.

SCHATTENKIRCHNER, M. et al. Efficacy and tolerability of weekly subcutaneous injections of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis-results of a phase I study. **Arthritis Rheum**, v. 41 (suppl), p, S57, 1998.

SCHIFF, M. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vaersus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. **Ann Rheum Dis**, v. 67, n. 8, p. 1096-1103, 2008.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MATO GROSSO. **Portaria nº 225 de 2004**. Disponível em: <<http://farmaciadada.saude.mt.gov.br/>>. Acesso em: 2 jun. 2012.

SHARP, J.T. et al. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 34, p. 660-668, 1991.

SINGH, J.A.; BEG, S.; LOPEZ-OLIVO, M.A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. **J Rheumatol**,; v. 8, n. 1, p. 10-20, 2011.

SINGH, J.A. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2, CD008794, 2011.

SMOLEN, J. et al. Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, subcutaneously administered every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who were previously treated with anti-TNF-alpha agent(s): results of the randomized, double-blind, placebo-c study. **Ann Rheum Dis**, v. 67, (suppl II), p. 50, 2008.

SMOLEN, J. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. **Ann Rheum Dis**, v. 68, n. 6, p. 797–804, 2009.

SMOLEN, J.S. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 3, p. 702-710, 2006.

SMOLEN, J.S. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 4, p. 631–637, 2010.

SMOLEN, J.S. et al. Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone: preliminary results of the ASPIRE trial. Abstract. **Ann Rheum Dis**, v. 62 (Suppl 1), p. 64, 2003.

SMOLEN, J.S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 6, p. 964–75, 2010. [Erratum in: **Ann Rheum Dis**, v. 70, n. 8, p. 1519, 2011.

SMOLEN, J.S.; STEINER, G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **Nat Rev Drug Discov**, v. 2, p. 473-488, 2003.

STARNEs, H.F. JR. et al. Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. **J Clin Invest**, v. 82, p. 1321-1325, 1988.

STRAND, V. et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. **Arthritis Res Ther**, v. 11, n. 6, p. R170, 2009.

TATO, C. M. ; LAURENCE, A.; O'SHEA, J.J. Helper T cell differentiation enters a new era: le Roi est mort; vive le Roi! **JEM**, v. 203, p. 809-812, 2006.

TITTON, D.C. et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 2, p. 152–160, 2011.

TRACEY, K.J. et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. **J Exp Med**, v. 167, p. 1211-1227, 1988.

TSOKOS, G.C. B cells, Be gone—B cell depletion in the treatment of rheumatoid arthritis. **New Engl J Med**, v. 350, p. 2546-2548, 2004.

VAN DER HEIJDE, D.M. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. **Br J Rheumatol**, v. 34 (suppl 2), p. 74-78, 1995.

VAN RIEL, P.L. et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with a inadequate response to methotrexate: the ADORE study. **Ann Rheum Dis**, v. 65, n. 11, p. 1478-1483, 2006.

VAN ZEBEN, D. et al. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with reumatoide arthritis. Results of a follow-up study. **Arthritis Rheum**, v. 34, p. 822-830, 1991.

VASSALLI, P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. **Annu Rev Immunol**, v. 10, p. 411-452, 1992.

VERSTAPPEN, S.M. et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. **Ann Rheum Dis**, v. 64, n. 1, p. 38–43, 2005.

WEINBLATT, M. et al. 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**, v. 54, n. 9, p. 2807–2816, 2006.

WEINBLATT, M.E. et al. Adalimumab, a fully human monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. **Arthritis Rheum**, v. 48, p. 35-45, 2003.

WELLBORNE, F. et al. Adalimumabe (D2E7), a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, improved health-related quality of life in patients with active rheumatoid arthritis despite concomitant methotrexate therapy. Abstract. **Arthritis Rheum**, v. 46, p. S518, 2002.

WESTHOVENS, R. et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 4, p. 1075-1086, 2006.

WOLFE, F. et al. The mortality of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 37, p. 481-494, 1994.

WOOLF, D.; PFLEGER, B. Burden of major musculoskeletal conditions. **Bull World Health Organ**, v. 81, n. 9, p. 646-656, 2003.

ZHANG, Z.; BRIDGES, S.L.Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. **Rheum Dis Clin North Am**, v. 27, p. 335-353, 2001.

8. ANEXOS



HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO

ASSOCIAÇÃO DE PROTEÇÃO À MATERNIDADE
E À INFÂNCIA DE CUIABÁ

Entidade Mantenedora

Registro: n° 038/CEP/UNIC/2008 – protocolo n° 0307-211

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/UNIC

DECLARAÇÃO

Declaramos, para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa: “**Avaliação do uso de terapias biológicas em pacientes com artrite reumatóide no Estado de Mato Grosso**” do (a) pesquisador (a) **Vander Fernandes** foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Cuiabá - UNIC.

Cuiabá-MT, 30 de maio de 2008.

Profa. Dra. Bianca Borsatto Galera
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
UNIC/HGU

Protocolo
03/06/08 Horas 14:55
Livme

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (versão 1.0)

Cod. Pac: ____/____/____

NOME DO ESTUDO: “Avaliação do uso de terapias biológicas em pacientes com AR no estado de Mato Grosso”

Pesquisador responsável: VANDER FERNANDES

Endereço: Hospital Geral Universitário, Rua 13 de junho, 2101, Centro, Cuiabá, MT. Número do telefone do pesquisador responsável (em horário comercial e fora do horário comercial): (65) 3616-7096. 9983-3762

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em 30/05/2008 (registro: 038/CEP/UNIC/2008). Caso tenha alguma dúvida entrar em contato com o comitê pelo telefone (65) 3616-7000, FAX (65) 3616-7000 ou no endereço rua 13 de junho, 2101, Centro, Cuiabá, MT.

Você está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa e antes de concordar em participar, é importante que você leia e entenda toda a explicação. Este documento descreve o objetivo, os procedimentos, os benefícios, riscos, desconfortos e precauções associadas com essa pesquisa. Ele também descreve seu direito de sair da mesma a qualquer momento. **Seu tratamento não faz parte deste estudo e por isso, mesmo que você decida em não participar da pesquisa, você será tratado mesmo assim.**

OBJETIVO

Este estudo quer avaliar de que maneira os medicamentos atualmente indicados para tratamento da AR têm sido utilizados em nosso meio assim como os resultados destes tratamentos e seus possíveis efeitos adversos.

Cerca de 210 pacientes participarão deste estudo, em Mato Grosso. A duração de sua participação é de aproximadamente 6 meses. Serão selecionados apenas os pacientes que sofrem de AR e que estejam iniciando tratamento ou já estejam usando as medicações ditas biológicas (infiximabe, adalimumabe, etanercepte, abatacepte e rituximabe).

PROCEDIMENTOS

As visitas deste estudo ocorrerão nos próximos 6 meses (30, 60, 90 e 180 dias), após a inclusão neste estudo.

Pode ser necessário que você tenha que voltar ao Hospital para visitas adicionais, ou para exames médicos ou laboratoriais se o médico do estudo julgar necessário, mas nada será feito sem que você saiba e concorde.

Depois que você concordar em participar e assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, serão feitos os seguintes procedimentos:

1. Coleta de sangue (10 ml) antes de iniciar a primeira aplicação de seu tratamento e a cada visita.
2. Coleta de informações médicas de seu diagnóstico e de seu tratamento. A cada visita você falará com o médico do estudo como está sua saúde e quaisquer sintomas que você esteja sentindo.

O sangue será coletado através da colocação de uma agulha em uma veia de seu braço. As amostras de sangue serão analisadas apenas para determinar valores de exames relacionados à sua doença e ao tratamento.

RISCOS INCONVENIENTES DAS COLETAS DE SANGUE

Pode causar desconforto, dor, hematoma, inchaço, sangramento, irritação. Não é comum, mas pode causar também infecção no local da picada, tontura ou desmaio.

RISCOS INESPERADOS

Os procedimentos de coleta de sangue podem ter efeitos colaterais desconhecidos, imprevistos ou inesperados. Sempre há a possibilidade de você ter uma reação que não é conhecida atualmente e não é esperada. É muito importante que você informe todo e quaisquer sintomas ou reações ao seu médico.

CUIDADOS MÉDICOS E RESSARCIMENTO/INDENIZAÇÃO DE DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Se você apresentar qualquer dano físico como resultado direto de qualquer procedimento do estudo, você deverá entrar em contato com seu médico. As informações de contato estão disponíveis no cartão de alerta que você receberá e na primeira página deste documento.

Qualquer dano resultante de sua participação será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito. Serão reembolsados os honorários médicos e despesas médicas necessários e devidamente aprovados para tratamento de danos. Caso você venha a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não neste termo de consentimento e resultante de sua participação neste estudo, além do direito à assistência integral, você terá direito à indenização. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de quaisquer um dos seus direitos legais.

SUAS RESPONSABILIDADES A CADA VISITA

Você deverá informar a seu médico do estudo sobre qualquer outro medicamento que tenha tomado enquanto estiver no estudo. Você deve sempre carregar o **Cartão de Alerta do Paciente** onde constarão dados de contato médico em casos de emergência.

BENEFÍCIOS

Não há benefício direto ao participante deste estudo, mas você nos auxiliará a entender melhor a atuação do medicamento que está utilizando em seu tratamento, bem como de efeitos colaterais, identificando possíveis causas para as doenças estudadas. Todas as novas descobertas feitas durante o andamento desta pesquisa, que possam influenciar de alguma forma sua vontade em manter ou não sua participação, serão fornecidos.

RESSARCIMENTO DE DESPESAS

Como os atendimentos ocorrerão dentro da rotina de tratamento já instituída, não ocorrerão ressarcimentos com despesas para os voluntários.

CONFIDENCIALIDADE

Seu médico do estudo irá pegar informações a seu respeito. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial e serão usados para a avaliação do estudo. Membros das autoridades de saúde, do Comitê de Ética em Pesquisa ou outras pessoas exigidas por lei podem revisar os dados

fornecidos. Estes dados também podem ser usados em publicações médicas. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer relatório do estudo ou publicações médicas.

Para checar a precisão de dados coletados, é necessário compará-los diretamente com seus registros médicos. Tais checagens serão feitas apenas por pessoal qualificado e autorizado. Todas essas pessoas são obrigadas e manterão os dados de forma confidencial. Este estudo respeitará todas as leis Internacionais e Brasileiras.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA / RETIRADA DA PARTICIPAÇÃO

Sua participação neste estudo é completamente voluntária. Cabe a você decidir se quer participar ou não e mesmo que decidir participar, você é livre para sair do estudo a qualquer momento sem dar uma razão. Isto não afetará seu cuidado médico futuro de qualquer forma. Além disso, seu médico do estudo pode retirá-lo do estudo se ele julgar que isto for o melhor para você. Seu médico ou o Comitê de Ética em Pesquisa podem encerrar o estudo por qualquer razão que eles julguem ser apropriada. Entretanto, o estudo só será encerrado após a autorização/aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição/Hospital que aprovou inicialmente este estudo.

AUTORIZAÇÃO PARA FAZER PARTE DO ESTUDO

Este termo de consentimento livre e esclarecido contém informações importantes para ajudá-lo (a) em sua decisão de participar do estudo. Se o Sr(a) tiver alguma pergunta que não tenha sido respondida neste documento, por favor pergunte à equipe do estudo.

(Responda Sim ou Não)

1. Eu entendo que sou livre para aceitar ou recusar e que posso desistir de participar a qualquer momento sem dar uma razão e sem qualquer efeito sobre a continuidade de meu tratamento. _____

2. Eu não perderei nenhum dos direitos que tenho de acordo com as leis locais ao assinar esse documento. _____

3. Eu li e entendi as informações apresentadas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu tive a oportunidade de fazer todas as perguntas e todas elas foram respondidas. _____

4. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. _____

5. Entendi que meus dados registrados pelo médico/médicos podem ser revisados pelas autoridades do governo e Comitê de Ética em Pesquisa, e que a confidencialidade ou sigilo dos meus dados será mantida. _____

Se você respondeu "NÃO" a quaisquer uma das seis perguntas listadas acima, você não deve assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Assinando este documento você concorda que:

Você teve chance para fazer todas as perguntas que julgou necessárias.

Você é voluntário (a) para participar deste estudo.

EU CONCORDO LIVREMENTE EM PARTICIPAR DESTA ESTUDO

Nome: _____

Ass: _____ data: __/__/_____
(Assinatura do Paciente)

Nome: _____

Ass: _____ data: __/__/_____
(Assinatura do Representante legal se necessário)

Nome: _____

Ass: _____ data: __/__/_____
(Assinatura de Pessoa que Explicou o Consentimento)

Nome: _____

Ass: _____ data: __/__/_____
(Assinatura da Testemunha, se aplicável)

FORM 1. AVALIAÇÃO DO USO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EM PACIENTES COM AR NO ESTADO DE MATO GROSSO.

Código paciente: ____ / ____ / ____ Data Visita: ____ / ____ / ____

Idade: ____ dnasc(dd/mm/aaaa): ____ / ____ / ____ sexo: ____ peso(kg): ____
altura(cm): ____

Cidade residência:

Local atendimento: _____

1ª prescrição: ____ / ____ / ____ 1ª retirada medic: ____ / ____ / ____

Atendimento F.A.C.: () péssimo () ruim () bom () excelente

Local armazenagem medicação em casa:

Se geladeira, em qual local:

Local de transporte da medicação:

Tempo médio do transporte casa-local infusão (min):

Exames pré-tratamento

Hemoglobina: hematócrito: leucócitos totais: plaquetas:

VHS 1ª hora: mm PCR: PPD: mm

Rx tórax (sugestivo tuberculose): () sim () não

1ª medicação prescrita:

Dose inicial: mg data 1ª dose: ____ / ____ / ____

Dose última: mg data última dose: ____ / ____ / ____

Tempo uso (meses): nº doses aplicadas:

Reações adversas:

Houve suspensão da droga: () sim () não

Se sim, motivo: () ineficácia () efeito adverso () outros:

2ª medicação prescrita: () sim () não se sim, qual: _____

Dose: mg data 1ª dose: ____ / ____ / ____ data última dose: ____ / ____ / ____

Tempo uso (meses): nº doses aplicadas:

Reações adversas:

Houve suspensão da droga: () sim () não

Se sim, motivo: () ineficácia () efeito adverso () outros:

Continua no verso

3ª medicação prescrita: () sim () não se sim, qual:

Dose: _____ mg data 1ª dose: ___ / ___ / _____ data última dose: ___ / ___ / _____

Tempo uso (meses): _____ nº doses aplicadas: _____

Reações adversas:

Houve suspensão da droga: () sim () não

Se sim, motivo: () ineficácia () efeito adverso () outros:

- Exames atuais (coleta sangue):

Hemoglobina: _____ hematócrito: _____ leucócitos totais: _____ plaquetas: _____

VHS 1ª hora: _____ mm PCR: _____

- avaliação atividade atual pelo paciente (0-100): _____ juntas (0-28) dolorosas: _____
_____ inchadas: _____

- DAS28:

FORM 2. AVALIAÇÃO DO USO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EM PACIENTES COM AR NO ESTADO DE MATO GROSSO.

Código paciente: ____/____/____ Data Visita: ____/____/____

Idade: ____ d.nasc(dd/mm/aaaa): ____/____/____ sexo: ____ peso(kg): ____ Altura(cm): ____

Cidade residência:

Local atendimento:

Uso prévio biológico: () não () sim (obs: se sim, fazer form. 1)

qual: () inflix. () adalim. () etanerc. () abatac. () rituxi

pagador: () SUS () convênio, qual: _____

Se SUS: Atendimento FAC: () péssimo () ruim () bom () excelente

Local armazenagem medicação em casa:

Se geladeira, em qual local:

Local de transporte da medicação:

Tempo médio do transporte casa-local infusão (min):

Exames pré-tratamento(Colher sangue, Rx Torax, Rx Maos, Rx Pés)

Hemoglobina: hematócrito: leucócitos totais: plaquetas:

VHS 1ª hora: mm PCR: PPD: mm

Rx tórax (sugestivo tuberculose): () sim () não

Rx mãos e punhos:

Rx pés:

FAN: () neg título: padrão:

Anti-DNA: () neg título:

FR: () neg título: anti-CCP: () neg título:

Medicação prescrita: () inflix. () adalim. () etanerc. () abatac. () rituxi

Dose: mg data 1ª dose: ____/____/____

Outras drogas em uso (nome, dose atual, tempo uso em meses da dose atual):

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Aval. Clínica inicial:

Nº articul. Dor (0-28): nº articul. Inflamadas (0-28):

Avaliação global paciente (0-100):

Avaliação global médico (0-100):

DAS28 (calculado com exs prontos):

2ª visita (colher sangue)– data: ____/____/____

data última dose: ____/____/____ nº doses aplicadas:

Reações adversas:

Houve suspensão da droga: () sim () não Se sim, droga atual: _____

Se sim, motivo: () ineficácia () efeito adverso () outros:

- exames:

Hemoglobina: hematócrito: leucócitos totais: plaquetas:

VHS 1ª hora: mm PCR:
Nº articul. Dor(0-28): nº articul. Inflamadas (0-28):
Avaliação global paciente (0-100): DAS28:

3ª visita (*colher sangue*)– data: ___ / ___ / _____

data última dose: ___ / ___ / _____ nº doses aplicadas:

Reações adversas:

Houve suspensão da droga: () sim () não Se sim, droga atual: _____

Se sim, motivo: () ineficácia () efeito adverso () outros:

- exames :

Hemoglobina: hematócrito: leucócitos totais: plaquetas:

VHS 1ª hora: mm PCR:

Nº articul. Dor (0-28): nº articul. Inflamadas (0-28):

Avaliação global paciente (0-100): DAS28:

4ª visita (*colher sangue*)– data: ___ / ___ / _____

data última dose: ___ / ___ / _____ nº doses aplicadas:

Reações adversas:

Houve suspensão da droga: () sim () não Se sim, droga atual: _____

Se sim, motivo: () ineficácia () efeito adverso () outros:

- exames:

Hemoglobina: hematócrito: leucócitos totais: plaquetas:

VHS 1ª hora: mm PCR:

Nº articul. Dor (0-28): nº articul. Inflamadas (0-28):

Avaliação global paciente (0-100): DAS28:

5ª visita (*colher sangue, Rx mãos/punhos, Rx pés*)– data: ___ / ___ / _____

data última dose: ___ / ___ / _____ nº doses aplicadas:

Reações adversas:

Houve suspensão da droga: () sim () não Se sim, droga atual: _____

Se sim, motivo: () ineficácia () efeito adverso () outros:

- exames:

Hemoglobina: hematócrito: leucócitos totais: plaquetas:

VHS 1ª hora: mm PCR:

Nº articul. Dor (0-28): nº articul. Inflamadas (0-28):

Avaliação global paciente (0-100): DAS28:

Avaliação global médico:

Rx mãos e punhos:

Rx pés:

FAN: () neg título: padrão:

Anti-DNA: () neg título:

FR: () neg título: anti-CCP: () neg título: