

Análise preliminar do uso de biológicos no tratamento da artrite reumatoide

Preliminary analysis for the use of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis

Alexia Ribeiro **SILVA**¹, Guilherme Spezia Dalla **COSTA**¹, Barbara S. **KAHLOW**¹, Thelma Larocca **SKARE**¹, Nelson Adami **ANDREOLLO**², Ronaldo Mafia **CUENCA**³, Orlando Jorge Martins **TORRES**⁴

RESUMO

Introdução: A artrite reumatoide é tratada com drogas modificadoras da doença convencionais e biológicas.

Objetivos: Comparar a sobrevida de medicamentos biológicos utilizados para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide.

Método: Estudo retrospectivo de prontuários de pacientes que utilizaram medicamento biológico para tratamento de artrite reumatoide de janeiro de 2020 a janeiro de 2022 e este foi suspenso. Dados acerca das causas de retirada, tempo de uso, dados epidemiológicos, clínicos e de comorbidades foram coletados.

Resultados: O principal motivo da descontinuidade foi a falha seguida por efeitos colaterais. Infliximabe e adalimumabe foram os que apresentaram maior sobrevida. Índice de massa corporal e o tabagismo, sexo e idade não mostraram interferência nesta sobrevida.

Conclusão: Falha é a causa mais comum de descontinuidade dos biológicos. Dentre os fatores estudados (fumo, índice de massa corporal, idade e sexo) não foi possível identificar variável que se associasse com falha.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite reumatoide. Tratamento. Biológicos.

Mensagem Central

A artrite reumatoide é tratada com drogas modificadoras da doença, convencionais e biológicas. Comparar a sobrevida com o tratamento medicamentoso biológico utilizados no tratamento é importante para ser avaliada a validade dessa terapêutica, recentemente desenvolvida, e sua aplicabilidade comparativa aos meios medicamentosos atuais não biológicos.

Perspectiva

O medicamento biológico com maior chance de sobrevida já analisado é o infliximabe, seguido do adalimumabe. Contudo, há representativa perda de continuidade, e seus motivos principais foram: falha terapêutica (a mais comum), efeitos colaterais, alergia e retirada de medicamento por problemas não médicos. Ainda não foi possível associá-la com IMC, idade, sexo ou fumo. A sobrevida com infliximabe foi maior, seguida de perto pelo golimumabe, e a menor com etanercepte.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is treated with conventional and biological disease-modifying drugs.

Objectives: To compare the survival of biological drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis patients.

Methods: Retrospective study of medical records of patients who used biological medication for the treatment of rheumatoid arthritis from January 2020 to January 2022 and this was suspended. Data on the causes of withdrawal, duration of use, epidemiological, clinical and comorbid data were collected.

Results: The main reason for discontinuity was failure followed by side effects. Infliximab and adalimumab had the highest survival. Body mass index and smoking, sex and age did not interfere in this survival.

Conclusion: Failure is the most common cause of biological discontinuity. Among the factors studied (smoking, body mass index, age and gender) it was not possible to identify a variable that was associated with failure.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis. Treatment. Biological drugs.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é doença reumática crônica, autoimune, caracterizada pela presença de processo inflamatório sistêmico, que afeta principalmente as membranas sinoviais, causando dor, edema e disfunção articular.¹⁻³ O controle do processo inflamatório é de fundamental importância no sentido de evitar as consequências da doença em longo prazo: dano estrutural, incapacidade funcional e diminuição de sobrevida pela aterosclerose acelerada. Isto é feito, em geral, na primeira instância, com o uso de modificadores de doença convencionais (DMARDs ou disease modifying anti rheumatic drugs) que são usados isoladamente ou em combinação.⁴⁻⁶ Os DMARDs convencionais atuam inibindo linfócitos T e B e, assim, modificam o funcionamento do sistema imune.⁴ Quando estas drogas não são eficientes ou não são toleradas pode-se lançar mão da terapia biológica ou de pequenas moléculas que são, em geral, muito mais alvo-específicas. Estas drogas atuam sobre uma determinada citocina ou processo imune e representam grande avanço no tratamento da AR.⁷

Dentre os biológicos, os mais utilizados nesta doença estão os anti-TNF alfa, o tocilizumabe, o abatacepte, e o rituximabe e os seus correspondentes biossimilares.⁷

Os anti-TNF-alfa formam um conjunto de medicamentos que atuam ou contra a própria citocina (adalimumabe, infliximabe, golimumabe e certolizumabe) ou ligando-se ao seu receptor (etanercepte). Foram os primeiros biológicos a serem utilizados no tratamento da AR. O abatacepte atua inibindo os sinais co-estimulatórios da sinapse imunológica durante a apresentação do antígeno pela célula dendrítica ao linfócito T. O rituximabe ou anti-CD20 atua contra o linfócito B causando sua apoptose, e o tocilizumabe, contra a IL (interleucina)-6.⁷

Estes medicamentos, apesar de eficientes, nem sempre logram conseguir o controle da doença; além disso, podem apresentar efeitos colaterais que levam à suspensão da droga.

Nesta pesquisa objetivou-se verificar a preferência de uso de biológicos no tratamento da AR em uma unidade de reumatologia de hospital terciário assim como os motivos que levaram a interrupção de uso do medicamento.

MÉTODOS

O projeto deste trabalho foi analisado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local sob parecer 5.308.04⁵ de 23 de março de 2022.

Estudo retrospectivo que analisou o prontuário de pacientes com AR de ambos os sexos que fizeram tratamento de sua doença com biológicos durante o período de janeiro de 2020 a janeiro de 2022 e que tiveram este medicamento suspenso por algum motivo. Coletaram-se dados demográficos, do perfil clínico da AR, tempo de uso e motivos da suspensão. Para que os prontuários fossem incluídos os pacientes deveriam ter tido feito uso de pelo menos uma dose de medicação biológica.

Análise estatística

Os dados obtidos foram coletados em planilha Excel e expressos em porcentagens quando nominais e em média

e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil se numéricos. A comparação entre tempo de sobrevida dos diferentes biológicos foi feito pelo teste de Kruskal-Wallis; a comparação entre dados clínicos e falha terapêutica foi feito pelos testes de qui-quadrado ou Fisher, se nominais e, t não pareado ou Mann-Whitney, se numéricos. A significância adotada foi de 5%. Os cálculos foram feitos com auxílio do software Graph Pad Prism, versão 9.3.1.

RESULTADOS

Incluíram-se 128 pacientes cuja descrição encontra-se na Tabela 1. Nesta amostra observa-se predominância de mulheres caucasianas, não fumantes e com início de doença na meia idade.

TABELA 1 - Descrição da amostra estudada (n=128)

Variável	Classificação	n (%)
Sexo (n)	Mulheres Homens	107 (83,5%) 21 (16,4%)
Idade (anos)	Mediana de 58 (49-66)	20 a 83
IMC (kg/m ²)	Mediana de 28,7 (25,1-32,0)	15,7 a 44,58
Raça (n)	Euro descendentes Afrodescendentes	94/111 (84,6%) 17/111 (15,3%)
Tabagismo (n)	Não Atual Ex-fumantes	73/119 (61,3%) 18/119 (15,1%) 28/119 (23,5%)
Presença de fator reumatoide (n)		84/119 (70,5%)
Etilismo (n)	Não Etilistas atuais e ex-etilistas	100/105 (95,2%) 5/105 (4,7%)
Comorbidades (n)	Hipertensão arterial Diabetes melito Osteoartrite Fibromialgia Hipotireoidismo	55/128 (42,9%) 53/128 (41,4%) 33/128 (25,7%) 30/128 (23,4%) 25/128 (19,5%)
Uso de DMARDs associados (n)	Corticóide Antimaláricos Metotrexato Leflunomida	64/128 13/128 55/128 67/128
Início da AR (anos)	Média 40,2 ± 14,09	

n=número; DMARDs: medicação modificadora do curso da doença

Nesta amostra 49/128 (38,2%) indivíduos usaram um único biológico; 45/128 (35,1%) 2 biológicos; 17/128 (13,2%) 3 biológicos e 8/128 (6,2%) 4 biológicos. A Tabela 2 mostra a frequência de uso de cada um dos biológicos. Nesta tabela observa-se que o mais utilizado foi o grupo do anti-TNFa.

TABELA 2 - Frequência de uso de medicação biológica (n=128)

Medicamento	n	%
Anti-TNF-alfa		
	Etanercepte	46 35,93%
	Infliximabe	44 34,37%
	Adalimumabe	44 34,37%
	Golimumabe	14 10,93
	Certolizumabe	2 1,56%
Tocilizumabe	9	7,03%
Abatacepte	23	17,96%
Rituximabe	15	11,71%

n=número

A Figura 1 demonstra o uso dos biológicos de acordo com a escolha como primeira e segunda opções terapêuticas. Ela demonstra que, neste serviço, o infliximabe foi o mais usado e o tocilizumabe o menos, como primeira opção; o etanercepte o mais utilizado como segunda opção.

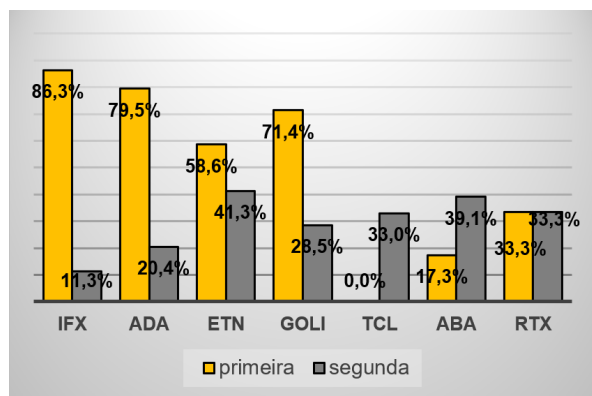


FIGURA 1 - Escolha de biológicos como primeira e segunda opções terapêuticas

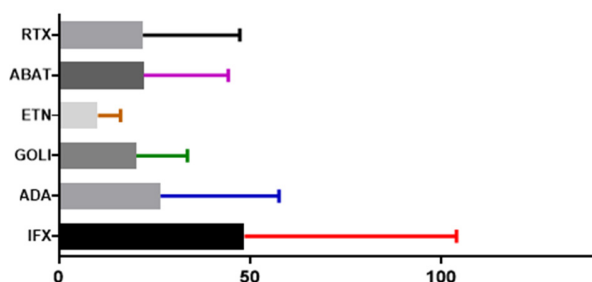
Na Tabela 3 é possível verificar os principais motivos de retirada desses medicamentos. Excetuando-se o certolizumabe - cujo número de usuários foi muito baixo para permitir qualquer conclusão, observa-se que o maior índice de falhas foi com o golimumabe, de alergias com o abatacepte e de efeitos colaterais com o tocilizumabe.

TABELA 3 - Causas de retirada dos biológicos (n=128)

	Falha terapêutica	Alergias	Efeitos colaterais (*)	Outros (**)
Anti-TNF-alfa				
Etanercepte (n=46)	32 (69,5%)	2 (4,3%)	9 (19,5%)	3 (6,5%)
Infliximabe (n=44)	22 (50%)	7 (15,9%)	9 (20,4%)	6 (13,6%)
Adalimumabe (n=44)	25 (56,8%)	2 (4,5%)	12 (27,2%)	5 (11,3%)
Golimumabe (n=14)	10 (71,4%)	1 (7,1%)	2 (14,2%)	1 (7,1%)
Certolizumabe (n=2)	2 (100%)	-	-	-
Anti TNF monoclonais (n=104)				
Tocilizumabe (n=9)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)
Abatacepte (n=23)	15 (65,2%)	6 (26,0%)	2 (8,6%)	0
Rituximabe (n=15)	7 (46,6%)	1 (6,6%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)

(*)=incluem indução de psoríase e infecções; (**) = problemas com dispensação e de aderência ao medicamento

Na Figura 2 encontra-se o tempo de sobrevida de cada um desses medicamentos até a sua retirada por falha terapêutica. Ela demonstra que a maior sobrevida foi a do infliximabe e a menor, do etanercepte.



Infliximabe (IFX) - mediana de 24 (16-72); adalimumabe (ADA) - mediana de 12 (1-72); golimumabe (GOL) - mediana de 18 (7,5-24,0); etanercepte (ETN) - mediana de 11,0 (10,5-36); abatacepte (ABAT) - mediana de 13,0 (12-24); rituximabe (RTX) - mediana de 24 (2-24). P=0,003 diferença estatisticamente significativa somente entre IFX e ETN

FIGURA 2 - Análise comparativa de tempo de sobrevida (em meses) de uso de todos os biológicos utilizados até falha terapêutica

Por fim, a Tabela 4 mostra a comparação de índice de massa corporal (IMC), sexo, idade e uso do fumo em pacientes com retirada de biológicos por falha terapêutica com aquelas por retirada por outros motivos.

TABELA 4 - Comparação de IMC (índice de massa corporal), sexo, idade e uso de fumo em pacientes com retirada de biológico por falha terapêutica vs. outras causas

Infliximabe			
	Falha - n=22	Outros motivos - n=22	p
IMC-kg/m ² (média)	28,34±4,7	28,7±4,8	0,71
Sexo mulheres/homens	17/5	18/4	1,0
Idade média (anos)	51,0±9,6	59,5±11,1	0,18
Fumo	Sim=3/20; Ex=5/20	Sim=6/20; Ex=4/20	0,52
Adalimumabe			
	Falha - n=25	Outros motivos - n=19	
IMC-kg/m ² (média)	24,9-32,4	(25,7-33,5)	0,86
Sexo mulheres/homens	24/1	15/4	0,14
Idade média (anos)	53,8±9,2	58,2 ± 10,2	0,71
Fumo	Sim=2/23; Ex=4/23	Sim=1/17; Ex=10/17	0,02
Etanercepte			
	Falha - n=32	Outros motivos - n=14	
IMC-kg/m ² (média)	28,4±4,7	28,5±6,3	0,96
Sexo mulheres/homens	26/6	12/2	0,99
Idade mediana (anos)	56 (47-65,7)	58,5 (57,2-65,0)	0,19
Fumo	Sim=2/31; Ex=9/31	Sim=1/13; Ex=2/13	0,63
Golimumabe			
	Falha - n=10	Outros motivos - n=4	
IMC-kg/m ² (mediana)	26,4 (24,3-34,9)	29,1 (25,5-30,4)	0,82
Sexo mulheres/homens	10/0	2/2	0,06
Idade mediana (anos)	58,5 (39,0-63,0)	48,5 (42,7-51,25)	0,35
Fumo	Sim=1; Ex=1	Sim=0; Ex=0	0,59
Abatacepte			
	Falha - n=15	Outros motivos - n=8	
IMC-kg/m ² (média)	30,1±6,4	28,2±6,6	0,50
Sexo mulheres/homens	13/2	6/2	0,58
Idade mediana (anos)	55 (47-58,5)	56,5 (49,0-60,5)	0,45
Fumo	Sim=3/15; Ex=2/15	Sim=0; Ex=4/8	0,10
Rituximabe			
	Falha - n=7	Outros motivos - n=8	
IMC-kg/m ² (média)	29,4±5,2	27,1±3,0	0,32
Sexo mulheres/homens	5/2	6/2	0,99
Idade mediana (anos)	54 (47-65)	63,5 (49,5-70)	0,37
Fumo	Sim=2/6; Ex=2/6	Sim=0; Ex=3/8	0,24

DISCUSSÃO

A presente análise demonstra que os biológicos mais utilizados neste serviço foram os anti-TNF-alfa. A causa de retirada mais comum foi a falha terapêutica, sendo que o infliximabe foi o anti-TNF-alfa que demonstrou a maior sobrevida de uso. O medicamento que mais apresentou alergias foi o abatacepte e o tocilizumabe, o de mais efeitos colaterais. Observa-se ainda que as retiradas de medicamentos por alergias e efeitos colaterais foi mais ou menos homogênea entre os diferentes biológicos.

A amostra obtida presentemente é igual a Oliveira et al.⁸ na questão de preferência de utilização dos biológicos tendo como primeiras escolhas o infliximabe seguido do adalimumabe e então do etanercepte. Estes achados são, também, parecidos com os de Strand et al.⁹, os quais relatam que os anti-TNF-alfa em geral têm média de 26,5 meses para a descontinuidade.

Esta ordem provavelmente reflete, no serviço estudado presentemente, a disponibilidade de dispensação destes medicamentos pelo SUS, o grande fornecedor deles. Ademais, os anti-TNF-alfa fazem parte dos primeiros medicamentos biológicos a serem lançados no mercado e, portanto, o médico prescritor sente maior segurança de uso, uma vez que seus efeitos colaterais são melhor conhecidos e estudados. A escolha do primeiro agente é especificada no protocolo do Ministério da Saúde do Brasil, que atribui ao infliximabe a opção de primeira escolha. O EULAR recomenda como primeiro biológico qualquer um dos anti-TNFs.¹⁰

Quando existe retirada de um biológico anti-TNF, a segunda opção fica em geral a cargo do prescritor, não existindo diretrizes específicas quanto a isso. Quando esta retirada é feita por alergias ou efeitos colaterais, é comum o uso de um segundo anti-TNF. Entretanto, quando a retirada é por falha terapêutica, torna-se mais interessante fazer troca de mecanismo de ação.

No presente estudo não foi encontrada relação entre os pacientes com índice de massa corporal (IMA) mais elevado e a falha terapêutica; porém, Vidal C et al.¹¹ relataram que a obesidade e o sobrepeso levam ao aumento da atividade da doença. Porém, Ellbery et al.¹² demonstraram que a obesidade e sobrepeso têm influência direta na remissão da doença, fazendo com que os pacientes com IMC mais elevado possuam chance inferior àqueles com IMC<25 kg/m² de atingir a remissão. Moroni et al.¹³ descreveram que pacientes com o IMC>25 kg/m² não apresentaram menor efeito ou tempo de uso dos medicamentos biológicos comparados aos com o IMC<25 kg/m². É mister observar que no presente trabalho, a comparação da sobrevida de acordo com o IMC foi feita entre biológicos retirados por falha terapêutica e com aqueles pelas demais causas, e não com biológicos que permaneceram em uso como nos trabalhos citados.

Dados sobre o tabagismo dos pacientes também foram coletados; porém, não foi encontrada associação com falha terapêutica de nenhum dos biológicos estudados. Vittecoq et al.¹⁴ apresentaram dados que demonstraram o aumento da inflamação do líquido sinovial em fumantes ativos com AR, além de o fumo causar progressão maior de lesões demonstrada por exames radiológicos. Tweekhuysen et al.¹⁵ demonstraram que o tabagismo é fator importante na diminuição de sobrevida dos biológicos. Entretanto, isto não foi possível ser demonstrado na amostra estudada, o que provavelmente se deve ao baixo número amostral e ao fato de os pacientes serem classificados categoricamente como fumantes/não fumantes sem levar em conta a carga tabágica.

CONCLUSÃO

É possível concluir que o medicamento biológico com maior chance de sobrevida no serviço estudado é o infliximabe seguido do adalimumabe. Os motivos que levaram à descontinuidade desses medicamentos foram: falha terapêutica, efeitos colaterais, alergia e retirada de medicamento por problemas não médicos (falta do medicamento, falta de receita, perda de seguimento por parte do paciente) sendo a falha terapêutica o mais comum. Não foi possível associar a falha terapêutica com IMC, idade, sexo ou uso do fumo. A sobrevida do infliximabe foi a maior com mediana de 24 meses seguida de perto pelo golimumabe. O biológico com menor sobrevida foi o etanercepte (mediana de 5 meses).

Afiação dos autores:

¹Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

²Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas – UNICAMP, Campinas SP, Brasil

³Centro de Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, DF, Brasil

⁴Departamento de Medicina II, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luis, MA, Brasil

Conflito de interesses: Nenhum
Financiamento: Nenhum

Correspondência;

Thelma Larocca Skare
Email: tskare@onda.com.br

Como citar:

Silva AR, Costa GSD, Kahlw BS, Skare TL, Andreollo NA, Cuenca RM, Torres OJM. Análise preliminar do uso de biológicos no tratamento da artrite reumatoide. *BioSCIENCE* 2023; 81(2):32-35

Contribuição dos autores

Conceituação: Alexia Ribeiro Silva, Thelma L Skare
Metodologia: Guilherme Spezia Dalla Costa
Supervisão: Barbara Stadler Kahlw
Redação (esboço original): Ronaldo Mafia Cuenca
Redação (revisão e edição): Orlando Jorge Martins Torres, Nelson Adami Andreollo

Recebido em: 13/05/2023

Aceito em: 19/07/2023

REFERÊNCIAS

1. Heidari B. Rheumatoid Arthritis: Early diagnosis and treatment outcomes. *Caspian J Intern Med*.2011; 2(1):161–70. PMID: 24024009
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*.2001; 358:903-11. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06075-5.
3. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis*.1976; 35:357-60. doi: 10.1136/ard.35.4.357.
4. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, et al. Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52(2):152-74. PMID: 22460407.
5. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:638- 43. doi: 10.1136/ard.2009.123976.
6. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; [2 Suppl]:S126-35. doi: 10.1002/art.23364.
7. Scheinberg MAS. Biological therapy in inflammatory arthritis. *Einstein (São Paulo)*. 2008;6(S_1): S175-S177.
8. Oliveira P, Neta M, Brauer A, et al. Switching among biologic therapies in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *JAFF*. 2019; 4(4):21-8. doi: 10.22563/2525-7323.2019.v4.n4.p.21-28
9. Strand V, Miller P, Williams SA, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis: Analysis from the Corrona RA Registry. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2):489-502. doi: 10.1007/s40744-017-0078-y.
10. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1113-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210713
11. Vidal C, Barnette T, Morel J, et al. Association of body mass index categories with disease activity and radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: A Systematic review and meta-analysis. *J. Rheumatol*. 2015;42(12):2261–9. doi: 10.3899/jrheum.150224.
12. Ellerby N, Mathey DL, Packham J, et al. Obesity and comorbidity are independently associated with a failure to achieve remission in patients with established rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):e74-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206254.
13. Moroni L, Farina N, Dagna L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020; 39(4):1039-47. doi: 10.1007/s10067-020-04963-2.
14. Vittecoq O, Richard L, Banse C, et al. The impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes. *Joint Bone Spine*. 2018; 85(2):135-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.004.
15. Tweekhuysen L, van den Ende CH, Beeren FMM, et al. Little evidence for usefulness of biomarkers for predicting successful dose reduction or discontinuation of a biologic agent in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Rheumatol*.2017;69(2):301-8. doi:10.1002/art.39946.