

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

MARILSE BISOGNIN

**Análise do Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias
Biológicas em Doenças Reumáticas (BIOBADABRASIL) dos
pacientes com Artrite Reumatóide, atendidos no Serviço de
Reumatologia do Hospital Universitário da UFMS**

Campo Grande
2013

MARILSE BISOGNIN

**Análise do Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias
Biológicas em Doenças Reumáticas (BIOBADABRASIL) dos
pacientes com Artrite Reumatóide, atendidos no Serviço de
Reumatologia do Hospital Universitário da UFMS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde e
Desenvolvimento na Região Centro-
Oeste, Setor da Universidade Federal do
Mato Grosso do Sul, como requisito
parcial à obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Izaías Pereira da
Costa

Campo Grande
2013

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARILSE BISOGNIN

**Análise do Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias
Biológicas em Doenças Reumáticas (BIOBADABRASIL) dos
pacientes com Artrite Reumatóide, atendidos no Serviço de
Reumatologia do Hospital Universitário da UFMS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento
na Região Centro-Oeste da Universidade
Federal de Mato Grosso do Sul, para
obtenção do título de Mestre.

Resultado: APROVADO

Campo Grande (MS), 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Izaías Pereira da Costa
Presidente

Profa. Dra. Maria de Fátima M. Cheade
Titular

Profa. Dra. Maria Gorette dos Reis
Titular

Aos meus pais, Gilberto e Maristela (†), pela minha base, referência, pela
confiança e apoio.

A meu marido e filho,
pelo amor, que me fortalece a cada dia,
pelos dias serenos,
pelo companheirismo, pela compreensão e
pelo incentivo constante.

AGRADECIMENTOS

Estas primeiras páginas, e últimas palavras que escrevo neste trabalho, são dedicadas a todas as pessoas que me aconselharam, motivaram, orientaram, cuidaram, ouviram, protegeram e colaboraram ao longo desse período tão proveitoso.

Ao Profº. Drº. Izaías Pereira da Costa, orientador desta dissertação, por todo empenho, sabedoria, compreensão, paciência frente às minhas limitações, e acima de tudo, pelo carinho como “paizão”.

Para agradecer à confiança e à amizade as palavras serão sempre poucas;

À Enfª. Massaco Satomi, minha apoiadora de todos os momentos, por ter investido seu tempo no auxílio dessa trajetória, pelos conhecimentos transmitidos, pelas críticas construtivas e pelas palavras serenas de incentivo e fé;

Ao Profº. Drº. José Nilson Reinert pela importante colaboração para ser realizada esta pós graduação, pelo seu profundo conhecimento e pela humildade e acolhimento. Os meus mais sinceros agradecimentos;

Um agradecimento especial aos profissionais do Serviço de Reumatologia e da Pulsoterapia, pela amizade, grande apoio e incentivos sempre recebidos, além da minha presença constante por busca de dados e informações;

À meu filho por ter me amado na minha ausência;

Ao meu marido pelo constante apoio, amor, pelas correções realizadas, pela força e pela felicidade que ele nos proporciona;

Aos meus irmãos e familiares que sempre me deram bons conselhos, me consolaram no desespero e sempre estiveram ao meu lado quando precisei (e quando não precisei!);

Ao meu padrinho Prof. Dr. Dilson Antonio Bisognin que sempre foi de grande inspiração acadêmica, garra e determinação de vencer;

À minhas tias amadas que sempre me proporcionaram muito amor, carinho, apoio e fé nas horas difíceis, muito obrigada;

Aos colegas e professores do mestrado, pelo convívio diário nos estudos, discussões, idéias, e amizade construída;

Aos pacientes e seus familiares, a quem espero de alguma maneira ter ajudado;
À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na
Região Centro-oeste;
À CAPES pelo fornecimento da bolsa de estudos que garantiu o sustento
financeiro necessário à realização desta dissertação de mestrado;
Ao BiobadaBrasil que foi o precursor da minha caminhada em direção ao mestrado
e também pela bolsa auxílio a pesquisa que sempre é muito bem vinda;
A todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram para a execução
deste projeto, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

A Artrite Reumatóide é uma doença de etiologia não esclarecida, tendo como característica principal da doença sinovioapatia inflamatória. Caracterizar epidemiológica clínica e laboratorial de pacientes com Artrite Reumatóide, atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da UFMS: análise do Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em doenças reumáticas (BIOBADABRASIL/SBR). É um estudo retrospectivo, com 62 pacientes de Artrite Reumatóide, sendo 87,1% do sexo feminino e 12,9% do sexo masculino. A prevalência de sexo feminino foi maior em relação ao masculino (6,5:1). A HAS foi a comorbidades mais presente com 50%. As manifestações extra-articulares não tiveram correlação estatística com a presença de auto anticorpo. O FR e o anti CCP, dado alta positividade, se mostraram como excelente marcador laboratorial da AR. A infecção por tuberculose latente foi relativamente baixa (14,3%), na população estudada, em relação a estudos epidemiológicos nomenclais sem doença reumática. O infliximab foi a DMCD biológica mais utilizada e a que apresentou maior índice de troca terapêutica por ineficácia. A hepatite medicamentosa foi o único evento adverso relatado pelo uso de DMCD sintética (MTX). As DMCD biológicas tiveram maior numero de eventos adversos (56,5%) comparados com as sintéticas (1,6%), sendo a infecção (29%) a principal causa.

Artrite Reumatóide, perfil epidemiológico, terapias biológicas.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a disease of unknown etiology, having as main characteristic sinoviopatia inflammatory disease. Objective To characterize epidemiological and clinical findings of patients with rheumatoid arthritis treated at the Department of Rheumatology at the University Hospital of UFMS: analysis of the Brazilian Registry Monitoring Biological Therapies in rheumatic diseases (BiobadaBrasil/SBR). It is a retrospective study, 62 patients with rheumatoid arthritis, with 87.1% female and 12.9% male. Comorbidities: 50% had hypertension, 9.7% DM, hypothyroidism 4.8%, 9.7% dyslipidemia, fibromyalgia 14.5 %, 11.3% osteoporosis, osteopenia 9.7%, 3.2 % COPD 1.6% severe depression, and 16.% were smokers. Clinically, 27.4% had peripheral deformities, rheumatoid lung 9.7%, 19.4% rheumatoid nodule, 19.4% Sjögren syndrome 2° and 1.6% vasculitis. Laboratory tests: 83.3% were RF positive and 16.7% negative FR, 75.8% anti-CCP positive, 24.2% anti -CCP negative, 27.7% had positive ANA, ANA was negative 72.3%. The 35 patients who were screened for tuberculosis, 14.3% had PPD reactor. Regarding treatment: 56.5% underwent treatment with biologic DMCD and 43.5% with synthetic DMCD. Of these 57.1% required return between biological DMCD, with the loss of effectiveness the biggest reason of exchange with 34.1%. Adverse events were the most frequently encountered infectious, 32.3% had serious adverse events, 24.2% were non-serious adverse event and 1.6% were fatal. Conclusion: The prevalence of females was higher than males (6.5:1). Hypertension was the most common comorbidities present with 50%. The extra-articular manifestations were not correlated statistically with the presence of auto antibodies. The RF and anti CCP, as high yield proved as excellent laboratory marker of RA. The latent TB infection was relatively low (14.3%) in the study population in relation to epidemiological notional without rheumatic disease. Infliximab was the most widely used biological DMCD and who had a higher rate of return for therapeutic ineffectiveness. Hepatitis drug was the only adverse event reported by the use of synthetic DMCD (MTX). The biologic DMCD had a higher number of adverse events (56.5 %) compared with synthetic ones (1.6%), and infection (29%) the main cause.

Rheumatoid Arthritis, epidemiological, biological therapies.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. ARTRITE REUMATÓIDE.....	14
2.1. Tratamentos utilizados para AR	22
2.2. Terapias biológicas ou imunobiológicos ou agentes biológicos	24
2.3. Tuberculose (TB) e as novas terapias.....	29
2.4. Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas.....	31
3. OBJETIVOS:.....	34
3.1. Objetivos Geral:.....	34
3.2. Objetivos Específicos:	34
4. METODO	35
4.1. Tipo de Pesquisa.....	35
4.2. Local.....	35
4.3. Caracterização dos Pacientes.....	35
4.4. Critérios de Inclusão.....	36
4.5. Critérios de exclusão	36
4.6. Variáveis do estudo.....	36
4.7. Verificação de frequência de pacientes com tuberculose	36
4.8. Relacionar as trocas terapêuticas com as respectivas causas	37
4.9. Identificação da frequência dos eventos adversos	37
4.10. Considerações Éticas	37
4.11. Análise estatística	38
5. RESULTADOS	39
5.1. Caracterização do perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes com Artrite Reumatóide	39
5.1.1. Caracterização demográfica e tempo de doença.....	39
5.1.2. Caracterização clínica e laboratorial	40
5.1.2.1. Comorbidades associadas à artrite reumatóide dos 62 pacientes do registro BiobadaBrasil, atendidos no HU/UFMS, no período de 2010 à 2012.....	40
5.1.3. Deformidades articulares e manifestações extra-articulares.....	41

5.1.3.1. Fator Reumatóide (FR).....	42
5.1.3.2. Anticorpo anti-CCP	43
5.1.3.3. Anticorpo anti-nuclear (FAN)	44
5.2. Avaliação de frequência de pacientes com tuberculose latente dos 62 pacientes com AR que constavam no registro BiobadaBrasil.....	46
5.3. Avaliação dos tratamentos com DMCD biológica/sintética	47
5.4. Principais motivos de troca de DMCD biológica.....	49
5.5. Eventos adversos.....	50
6. DISCUSSÃO.....	53
6.1. Perfil demográfico dos 62 pacientes com artrite reumatóide que constam no registro BiobadaBrasil, e tempo de doença a partir do diagnóstico.	53
6.2. Comorbidades associadas à artrite reumatóide, dos 62 pacientes do registro BiobadaBrasil, atendidos no HU/UFMS, no período de 2010 à 2012.	53
6.3. Pacientes com AR que apresentaram deformidades articulares e manifestações extra-articulares que constavam no registro BiobadaBrasil	57
6.4. Frequência de auto anticorpos.....	59
6.5. Frequência de PPD reator nos pacientes que realizaram triagem para tuberculose.....	61
6.6. Tratamentos realizados nos 62 pacientes com AR.	61
6.7. Principais motivos de troca de DMCD biológica.....	66
6.8. Eventos adversos (EA).....	68
7. CONCLUSÕES.....	71
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	72
9. ANEXO	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil demográfico e clínico dos pacientes com artrite reumatóide, atendidos no NHU/UFMS, segundo a idade, sexo, idade no diagnóstico, tempo de doença, e escores de atividade da doença. Campo Grande, MS, 2013. N=62.....	40
Tabela 2 – - Deformidades articulares e manifestações extra-articulares em pacientes com AR registrados no BiobadaBrasil. No NHU/UFMS no período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013. N=62.....	42
Tabela 3 – Correlação do Fator reumatóide com deformidades periféricas e manifestações extra-articulares em pacientes com artrite reumatóide registrados BiobadaBrasil no NHU/UFMS, no período de 2012-2012. Campo Grande, MS, 2013. N=48.....	43
Tabela 4 - Correlação do anti CCP com deformidades periféricas e manifestações extra-articulares em pacientes com artrite reumatóide registrados no BiobadaBrasil no NHU/UFMS no período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013. N=29.....	44
Tabela 5 – Correlação do FAN com deformidades periféricas e manifestações extra-articulares dos pacientes com artrite reumatóide registrados BiobadaBrasil no NHU/UFMS, no período de 2010-2012, Campo Grande, MS, 2013. N=36.....	45
Tabela 6 – Exames sorológicos Anti-CCP, FR e FAN, segundo resultados encontrados nos documentos fontes dos pacientes registrados no Biobadabrasil no período de 2012-2012. Campo Grande, MS, 2013.....	46
Tabela 7 – Tratamentos com DMCD biológicas e sintéticas nos pacientes com artrite reumatóide registrados no BiobadaBrasil no NHU/UFMS. No período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013. N= 62.....	48
Tabela 8 – Principais motivos de trocas terapêuticas em pacientes em tratamento com DMCD Biológica, atendidos no NHU/UFMS no período de 2010-2012, Campo Grande, MS, 2013. N=35	50
Tabela 9 - Eventos adversos relatados dos 62 paciente com AR em tratamentos com DMCD biológica/sintética que constavam no registro BiobadaBrasil: Infliximab (I); Etanercept (II); Adalimumab (III); Rituximab (IV); Tocilizumab (V) DMCD sintética (VI). No período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013.....	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. a. Articulação normal b. Articulação com ar.....	18
Figura 2 – nódulos reumatóides.....	19
Figura 3 – Comorbidades associadas à AR, registrados no BiobadaBrasil, no NHU/UFMS, no período de 2010 à 2012_ Campo Grande, MS, 2013. N=62.....	41
Figura 4 – Distribuição da frequência de PPD reator, dos 35 pacientes com artrite reumatóide, registrados no BiobadaBrasil NHU/UFMS, que realizaram triagem para tuberculose antes do início da terapia imunobiológica. Campo Grande, MS, 2013.....	47
Figura 5 – Distribuição percentual conforme tratamento com DMCD biológica e/ou sintética dos pacientes com AR registrados no BiobadaBrasil NHU/UFMS no período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013. N=62.....	49
Figura 6 – Distribuição da classificação dos eventos adversos dos pacientes com AR registrados no BiobadaBrasil NHU/UFMS, no período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013. N=62.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	- <i>American College of Rheumatology</i>
AR	- Artrite Reumatóide
CCP	- Anticorpo anti-peptídio cíclico citrulinados
DAS	- Índice de atividade da doença
DMCD	- Droga Modificadora do Curso da Doença
DP	- Desvio padrão
EVA	-Escala visual analógica
FAN	- Anticorpo anti nuclear
FR	- Fator reumatóide
HAS	- Hipertensão arterial sistólica
HLA	- Antígeno leucocitário humano
IgA	- Imunoglobulina do tipo A
IgG	- Imunoglobulina do tipo G
IgM	- Imunoglobulina do tipo M
IL	- Interleucina
NK	- <i>Natural killer</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PPD	- proteína derivada purificada
RAM	- Reação adversa a medicamento
SE	- <i>Shared epitope</i>
SER	- Sociedade Espanhola de Reumatologia
SBR	- Sociedade Brasileira de Reumatologia
TB	- Tuberculose
TNF- α	- Fator de necrose tumoral α
TT	- teste tuberculínico
UFMS	- Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
VHS	- Velocidade de hemossedimentação
CEP	- Comitê de Ética e Pesquisa

1. INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas, embora possuam um termo consagrado chamado de reumatismo, não é um termo adequado para diferenciar doenças autoimunes que em comum possuem o comprometimento do sistema músculo esquelético, ou seja, ossos, cartilagem, estruturas articulares e periarticulares e/ou de músculos, mas que algumas delas, podem acometer diversos órgãos, como rins, coração, pulmões, pele e etc (ACADEMIA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2010).

Podemos classificar as doenças reumáticas, de acordo com mecanismos de lesão ou localização preferencial da doença como: Doenças difusas do tecido conjuntivo, vasculites sistêmicas, espondiloartropatias, doenças osteometabólicas, doenças articulares degenerativas, artropatias microcristalinas, artropatias reativas, reumatismo extra-articular, artrites intermitentes, artropatias secundárias, a outras patologias não reumáticas (ACADEMIA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2010).

Como consequência da doença reumática, é comum evidenciar deformidades irreversíveis, além de manifestações extra-articulares, comprometendo a qualidade de vida destes pacientes. A enfermagem como componente fundamental da equipe de saúde, deve obter um plano do cuidado, acompanhando e avaliando o desenvolvimento do paciente, devido ao modo de como ele lida com a enfermidade, visto que a doença está diretamente ligada à questão do estilo de vida, do risco de infecções e com a falta de conhecimento sobre a doença e seu tratamento, podendo levar a piora clínica e a quadros de depressão e de exclusão social. Sendo um dos maiores desafios encontrados pelos profissionais da saúde para lidar com os portadores de artrite reumatóide, visando melhores condições de vida e desempenho das atividades diárias, devido às limitações, às restrições de movimento e a sensação de impotência que acabam por restringirem a rotina desses indivíduos (ARRUDA et al. 2010; BRUNNER e SUDDARTH, 2005).

Visando responder algumas perguntas pertinentes à doença e suas complicações, relacionadas à realidade local, para poder realizar um melhor manejo no acompanhamento, avaliação e desenvolvimento do paciente, para minimizar a piora clínica, risco de infecções, quadros de depressão e de exclusão social destes pacientes atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

O serviço de Reumatologia do Núcleo Hospital Universitário (NHU) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) caracterizado como referência no tratamento e administração destas novas terapias no estado e adota o registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas. A partir de sua utilização deste registro no monitoramento dos pacientes atendidos no NHU/UFMS identificou a necessidade de analisar os registros destes pacientes para contribuir no acompanhamento da segurança e eficácia das terapias biológicas, frente à realidade dos pacientes do Estado. Além disso, foi evidenciado a importância de uma verificação da frequência do aparecimento de tuberculose latente em pacientes que realizam a triagem para estas novas terapias, e realizar a caracterização detalhada do perfil epidemiológico dos pacientes com artrite reumatóide, que utilizam as terapias convencionais e os que tiverem indicação para terapias biológicas. A partir dessa análise pretende-se contribuir para apoiar a abordagem multidisciplinar no manejo clínico e psicossocial destes portadores de AR.

2. ARTRITE REUMATÓIDE

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença autoimune de etiologia não esclarecida, tendo como característica principal da doença sinoviomatite inflamatória, causando poliartrite periférica, simétrica, levando a deformidades e a destruição das articulações decorrente de erosões ósseas e das cartilagens. Quando acometem outros órgãos sua morbidade e gravidade da doença são piores, podendo diminuir a expectativa de vida em cinco a dez anos, provocando prejuízos econômicos consideráveis e profundos impactos familiares (CONSENSO BRASILEIRO DE DOENÇAS REUMÁTICAS, 2009).

A AR tem prevalência em adultos, sendo estimada em 1 - 3% da população mundial, sendo aproximadamente três vezes mais frequente em mulheres (PARADOWSKA *et al.* 2007). A prevalência da AR varia de acordo com as características étnicas da população, acometendo todas as raças e países. Ao sul da Europa, a taxa de incidência anual da AR é de 16.5 casos/ 10⁵ habitantes; já ao

norte essa incidência sobe para 29 casos/ 10⁵ habitantes. Por sua vez, na América do Norte ocorrem 38 casos/10⁵ habitantes (ALAMANOS e DROSOS, 2005). No Brasil, o estudo multicêntrico de Marques *et al.* (1993) verificou prevalência para a AR variando de 0,2% a 1%.

É uma doença de patogênese complexa, multifatorial, que possui participação de fatores genéticos, hormonais e ambientais, que atuam em conjunto sobre indivíduos geneticamente suscetíveis a doença (CARVALHO, LANNA, BÉRTOLO, 2008).

Estudos genéticos documentaram enfermidades com características familiares, que demonstram uma predisposição para AR. Estima-se um cálculo de 60% para a contribuição genética, sendo forte a associação com a positividade do anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) (GOELDNER, *et al.*, 2011).

A citrulinação das proteínas presentes na cavidade articular é um processo comum (ASAGA, YAMADA e SENSU; 1998), mas apenas em indivíduos predispostos geneticamente para sofrer de AR, (HLA de classe DRB1) produzem auto anticorpos contra os péptidos citrulinados (VERPOORT *et al.* 2005).

Os alelos antígeno leucocitário humano (HLA) DRB1 estão fortemente relacionados à suscetibilidade a AR em pacientes de ascendência européia e afro-americanos, bem como ao desenvolvimento de formas mais graves da doença e presença de manifestações extra-articulares, mas também possuem a contribuição de um conjunto de múltiplos genes (CARVALHO, LANNA, BÉRTOLO, 2008; USNAYO, *et al.* 2011; GOELDNER *et al.* 2011).

Estes alelos (HLA-DRB) compartilham uma sequência de aminoácidos glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina (QRRAA, RRRAA, ou QKRAA), chamadas epítipo comum ou do inglês, *shared epitope* (SE), conservadas nas posições 70-75 da terceira região de hipervariabilidade da cadeia β da molécula HLA-DRB1 (IOAN-FACSINAY, *et al.* 2008).

Em contrapartida, os alelos HLA-DRB1, com outra sequência de aminoácidos ácido aspártico, ácido glutâmico, arginina, alanina (DERAA), parecem estar associados a menor risco para o desenvolvimento da AR. Podendo estar relacionado a uma proteção, em doença erosiva grave. Sendo encontrado em 30% dos indivíduos caucasianos saudáveis e em 16% dos pacientes com AR (VAN DER HELM-VAN MIL *et al.* 2005).

A AR acomete ambos os sexos, mas há predomínio no feminino, indicando um possível papel nos fatores hormonais, devido a hormônios femininos desempenharem um papel imunomodulador, atuando tanto na ativação de determinadas respostas, como as associadas com células T do tipo Th2 e células B, relacionados à susceptibilidade da doença (VERTHELYI, 2006).

Estudos demonstraram a influência do estradiol sobre a diminuição da apoptose e função de células imunológicas, bem como na expressão de citocinas pró-inflamatórias, suprimindo a resposta imunológica (KRAMER; KRAMER; GUAN, 2004). Já o efeito do estrógeno exógeno na remissão e o fenótipo da AR tem apresentado resultados contraditórios (D'ELIA *et al.* 2003; WALITT *et al.* 2008).

Tem sido postulado que a gestação, devido ao aumento de estrógeno e progesterona, período pós ovulatório, mulheres multíparas e uso de anticoncepcionais, podem exercer efeito protetor contra essa doença. (GUTHRIE *et al.* 2010). Durante o pós parto, os níveis hormonais diminuem, apresentando um aumento significativo dos sintomas (CONSTENBADER, MANSON, 2008).

Em relação a pacientes do sexo masculino com AR, os níveis de hormônios sexuais, em especial a testosterona, são mais baixos do que os homens sem AR (SILMAN, PEARSON. 2002).

Fatores ambientais seriam gatilhos em pacientes geneticamente predispostos, para o desenvolvimento de AR. O estresse, deficiência de vitamina D e determinadas vacinas também foram descritas como possíveis fatores relacionados no desenvolvimento da AR (LIAO, ALFREDSSON, KARLSON, 2009).

O tabagismo é considerado um fator ambiental de risco importante, visto que está relacionado com a etiopatogenia da doença e sua gravidade. Os portadores do epítipo HLA-DRB1 são aqueles em que o tabagismo parece estar relacionado com um risco maior do aparecimento da AR (CARVALHO, LANNA, BÉRTOLO, 2008).

Dos agentes infecciosos envolvidos, podemos citar o Mycoplasma, micobactérias, bactérias entéricas, vírus da Rubéola, e em especial o vírus de Epstein-Barr, porém não existem evidências conclusivas de que agentes infecciosos causem AR, mas há modelos animais que sugerem uma associação. (BALANDRAUD, ROUDIER, ROUDIER. 2004).

Os fatores ambientais associados à predisposição genética determinam a etiopatogenia da artrite reumatoide. O processo inflamatório da AR, é responsável por danos articulares, sendo a membrana sinovial o palco das alterações fisiopatológicas, que sofre alterações estruturais, como hipertrofia, hiperplasia das suas células, neoangiogênese, constituindo o “pannus”, que com a participação de enzimas, são determinantes para a persistência, gravidade e progressão da doença (CHOY, PANAYI, 2001; FALEIRO, ARAÚJO, VARAVALLO, 2011).

Os constituintes celulares da inflamação são principalmente os macrófagos, sinoviócitos, condrócitos, osteoclastos, os linfócitos T CD4+, e os fibroblastos. Estas células quando ativadas, por agentes infecciosos, tumores ou estresse produzem citocinas, como IL-1, IL-6 e TNF- α , que desempenham importante papel modulatório, de ativação e proliferação celular (BINGHAM, 2002; CARVALHO, LANNA, BÉRTOLO, 2008).

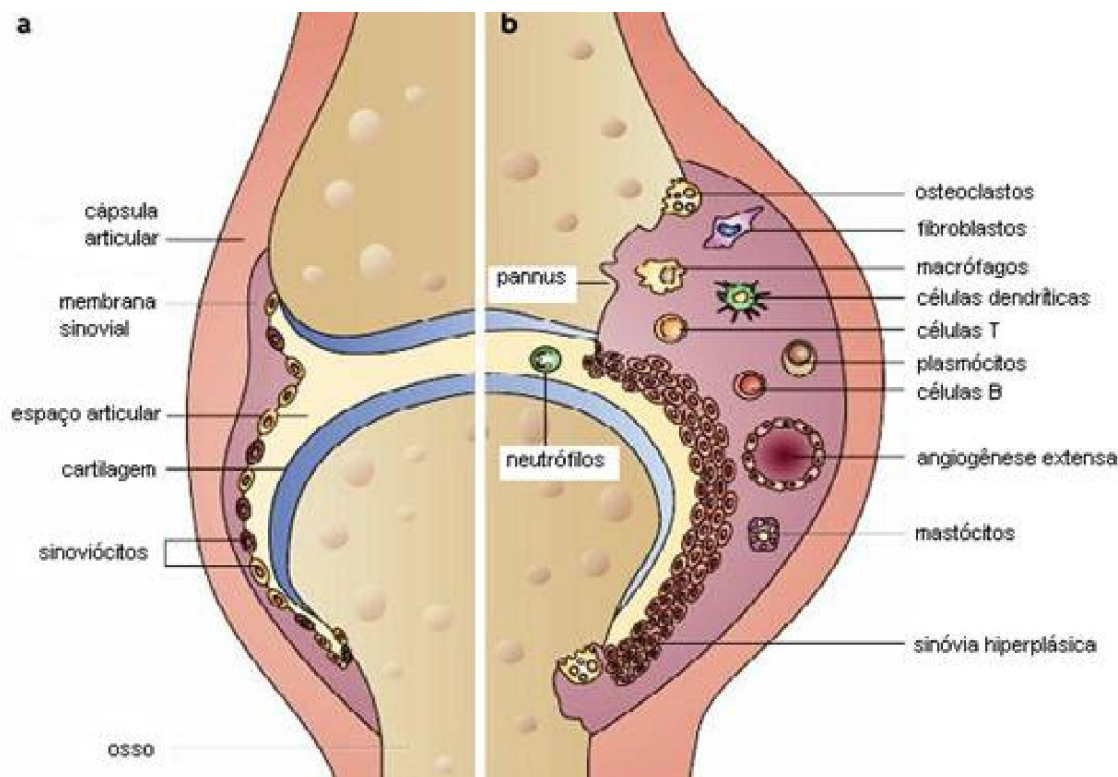
A IL6 é pleiotrópica, citocina pró-inflamatória chave na artrite reumatóide, sendo liberados por células T, células B, monócitos, células endoteliais, fibroblastos. Desempenha papel crucial na resposta inflamatória. Regula alguns processos biológicos, incluindo as células precursoras hematopoiéticas, proteínas de resposta da fase aguda, imunológica, também influencia a atividade de osteoclastos e osteoblastos (HIRANO, 2010; GOFF *et al.*, 2010).

O TNF- α é uma potente citocina pró-inflamatória que desempenha importante papel na sinovite, e na resposta inflamatória sistêmica e imunitária. Estimula a produção de citocinas, que aumenta a expressão de moléculas de adesão e ativação dos neutrófilos, contribuindo para a destruição e a remodelação óssea (VITALE; RIBEIRO, 2007).

A descoberta dessas citocinas, como o TNF- α e IL6, e os novos conhecimentos dos seus papéis na fisiopatologia da AR, possibilitaram a descoberta de novas terapias utilizadas contra essas citocinas alvos, para alcançar a remissão da doença ou para diminuir seu processo inflamatório e progressão radiológica (GOMEZ-REINO, CARMONA, 2006; KLARESKOG, WEDREN, ALFREDSSON, 2009).

O processo inflamatório dos constituintes celulares da AR está representado na figura 1, demonstrando uma articulação normal (sem AR) e uma articulação inflamada (com AR).

FIGURA 1. **a.** ARTICULAÇÃO NORMAL **b.** ARTICULAÇÃO COM AR.



Fonte: modificado de www.uf.up.pt. Cecil, *et al.* 2005.

As manifestações clínicas da AR, constitui uma doença inflamatória crônica progressiva, caracterizada por sinovite, com envolvimento preferencial de articulações de mãos e punhos, de caráter simétrico e aditivo. Sendo observado de início em qualquer idade, porém existe uma maior frequência na quarta e quinta década de vida. A AR pode se manifestar de formas variáveis, desde manifestações mais brandas, de menor duração, até uma poliartrite progressiva e destrutiva, associada a vasculite e outras manifestações extra-articulares (TEHLIRIAN, BATHON, 2008).

As articulações frequentemente afetadas são as sinoviais periféricas, tais como articulações metatarsofalangianas, tornozelos e punhos. Embora, pode haver também comprometimento de joelhos, ombros, cotovelos e quadris. Articulações como a temporomandibular, as articulações sinoviais da coluna e a laringe são ocasionalmente afetadas, podendo dificultar o diagnóstico (MAJITHIA, GERACI, 2007).

Complicações decorrentes de infecções localizadas ou extra-articulares são observadas em associação a altos índices de mortalidade, devido a condições como

septicemias, pneumonias, ou pielonefrites. A longo prazo, o prognóstico da AR é ruim, pois 80% dos afetados estão incapacitados após 20 anos, e sua expectativa de vida é reduzida numa proporção de 3 a 18 anos (ALBANI, CARSON, 1997).

As manifestações articulares e extra-articulares se associam à doença mais severa e à presença de fatores reumatóides ou anticorpos anti-CCP. As manifestações extra-articulares ocorrem em cerca, de até 40% dos pacientes em algum momento no curso da patologia, entre estas 15% são consideradas graves, na figura 2 está representando os nódulos reumatóides, manifestação extra-articular comum da doença (HARRISON, FAUCI, 2008).

FIGURA 2 – NÓDULOS REUMATÓIDES



FONTE: LAURINDO, 2006.

Os preditores das manifestações extra-articulares estão mais relacionados ao sexo masculino, tabagismo, doença articular grave, presença de incapacidade precoce, marcadores de atividade inflamatória elevada, presença de FR, FAN e HLA DRB1 (YOUNG, KODURI. 2007; TURESSON *et al.* 2003).

Em 1987, foram desenvolvidos critérios de classificação da artrite reumatóide pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR), sendo utilizados frequentemente como auxiliares no diagnóstico e de base para critérios de inclusão em muitos estudos de intervenção terapêuticas. No entanto, estes critérios têm suas limitações, e foi demonstrado que não apresentam um bom desempenho quando aplicados no início da doença. Embora alguns destes pacientes apresentem um curso de doença com remissão espontânea, outros apresentarão um fenótipo de doença progressiva com erosões, exigindo intervenção precoce (AKEN, 2006).

Diante desta situação, um grupo de trabalho conjunto da ACR e da Liga Européia Contra o Reumatismo (EULAR) desenvolveu recentemente uma nova abordagem para a classificação da AR em uma fase inicial de evolução da doença (ALETABA *et al.*, 2010). Em 2008, a ACR começou um projeto colaborador com o EULAR para criar o primeiro grupo de novos critérios de classificação da AR.

O diagnóstico é definido a partir de sinais e sintomas clínicos, achados laboratoriais e radiológicos, seguido pelos critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em conjunto com a Liga Européia contra o Reumatismo (EULAR) 2010, que são direcionados para o diagnóstico precoce da doença em pacientes que apresentam uma sintomatologia de curta duração (GOELDNER *et al.*, 2011).

Edema, dor e calor local, são características das articulações afetadas, as quais podem apresentar rubor local. Deformidades articulares, devido inflamações persistentes, tais como batoeira (*boutonniere*) ou em “pescoço de cisne”, essas são características da AR não tratada (SOMMER, *et al.* 2005).

Atualmente técnicas de imagem sofisticadas têm contribuído de forma significativa para o diagnóstico precoce da AR. O ultrassom é um método que possibilita o estudo das articulações e pode mostrar sinais de atividade inflamatória, especialmente a sinovite. Técnicas como o estudo com Doppler colorido e o Doppler, podem diferenciar tecido inflamatório ativo (pannus) de inativo. Outros achados como erosões, alterações tendíneas, bursites, cistos sinoviais e derrames articulares também podem ser encontrados (FERNANDES *et al.* 2008).

A ressonância magnética é o exame que traz mais benefício, por evidenciar alterações de tecidos moles, cartilagem e ossos, sendo mais precoce que a tomografia computadorizada. Técnicas radiológicas convencionais, não são capazes de evidenciar as possíveis facetas da AR (SOMMER, *et al.* 2005).

Para o acompanhamento do paciente com AR, é necessário avaliar periodicamente a resposta clínica e laboratorial, porém não existe um parâmetro instituído isoladamente para essa avaliação. Tem sido utilizado o índice de atividade de doença baseado em análise de 28 articulações, provas de atividade inflamatória e escala visual analógica respondida pelo paciente, denominado de DAS - 28 (Disease Activity Score - 28). Tem se mostrado de grande utilidade para medir a atividade da AR (ALETABA e SMOLEN, 2005).

O DAS 28 propõe a avaliação de 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpo falangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos, bilateralmente) e, utiliza o número de articulações dolorosas e edemaciadas sem ponderar a intensidade das mesmas. Considerando dolorosa uma articulação que apresente algum grau de desconforto, não necessariamente dor intensa, quando avaliada pela digito pressão de sua interlinha ou por sua mobilização passiva. O edema é avaliado pelo exame da articulação e a dor, por uma Escala Visual Analógica (EVA de 0 a 100), utilizada pelo paciente (ALETAKHA e SMOLEN, 2005):

O índice obtido é assim avaliado: Atividade da doença alta é considerada quando DAS 28 é > que 5,1. Atividade moderada DAS 28 de 3,2 a 5,1. Atividade baixa é considerada DAS 28 < 3,2 e a remissão da doença é considerada quando DAS 28 é < 2,6. (ALETAKHA e SMOLEN, 2005).

Em 1940, Waaler descreveu pela primeira vez o fator reumatóide (FR). São auto anticorpos dirigidos contra determinantes antigênicos da porção Fc da molécula de IgG complexada, utilizados na investigação de AR e de outras doenças auto-imunes (RENAUDINEAU, JAMIN, SARAUX e YOUNOU 2005). A determinação do FR, é amplamente utilizado no diagnóstico da AR, embora inúmeras doenças reumatológicas ou não pode-se detectar o FR (p. ex. tuberculose, hanseníase, sarcoidose, endocardite bacteriana). Atua ativamente na patogênese da doença, sendo sua presença sugestiva de prognóstico desfavorável (GOODSON, FARRAGHER, SYMMONS; 2008).

Os anticorpos peptídeos citrulinados cíclicos anti-(CCP) possuem elevada especificidade e sensibilidade semelhante ao FR, o que tornam a determinação do anti-CCP uma ferramenta de grande utilidade para o diagnóstico da AR.

Os anticorpos anti-CCP são produzidos localmente na membrana sinovial inflamada e no líquido sinovial de pacientes com AR (REPARON-SCHUIJT *et al.* 2001; KINLOCH *et al.* 2008) e são capazes de reagir com diversos peptídeos citrulinados (ALESSANDRI *et al.* 2004).

A citrulinização é um processo bioquímico que as proteínas presentes na cavidade articular como resultam em eventos flogísticos. A reação é catalisada pela enzima dependente do cálcio peptidil arginina desaminase (PAD) que desamina os resíduos de arginina da filagrina (proteína filamentosa agregada envolvida na

organização do cito-esqueleto das células dos epitélios escamosos) e das outras proteínas da cavidade. Após estas modificações, os resíduos citrulinados são reconhecidos pelos anticorpos específicos (BAETEN, *et al.* 2001).

No prognóstico, alguns fatores, quando presentes, se associam a piora na evolução da AR, como a presença de manifestações extra-articulares, FR em altos títulos, positividade para anti-CCP e longo tempo de doença (LEE, BECK, HALL, 2008; ROJAS-VILLARRAGA *et al.* 2009).

O anticorpo anti-nuclear (FAN) é um auto anticorpo direcionado contra componentes do núcleo da célula, como nucleoproteínas e ácidos nucleicos. Na população sadia, este anticorpo pode estar presente em um pequeno percentual, com maior frequência no sexo feminino, elevando-se com a idade (DELLAVANCE *et al.* 2009).

Padrões de fluorescência distintos do FAN estão associados a determinados distúrbios e, em alguns casos, são considerados marcadores para algumas doenças. A pesquisa do FAN possibilita a triagem de inúmeras doenças auto imunes sistêmicas, como LES, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conjuntivo, esclerose sistêmica, entre outras (FIKE, 1997).

2.1. Tratamentos utilizados para AR

Para tratar uma doença como AR, faz-se necessário realizar um trabalho multidisciplinar, para educar este paciente à nova condição, realizando orientações sobre sua doença e tratamentos disponíveis.

O profissional de enfermagem, é fundamental no acompanhamento destes pacientes, deve promover ações educativas, com intuito de resgatar e aplicar intervenções para a promoção da saúde, por meio do plano do cuidado com incentivo para o auto cuidado, buscando minimizar a dor, a ansiedade e orientar práticas específicas para favorecer uma melhor qualidade de vida a estes pacientes com AR (BRUNNER; SUDDARTH, 2005).

O Consenso Brasileiro de AR Mota *et al.* (2012) recomenda fisioterapia para todos os estágios da doença.

Em relação ao tratamento farmacológico, atualmente existem três classes farmacológicas distintas utilizadas para o tratamento medicamentoso dessa doença como: anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) e glicocorticóides em baixa

dosagem ou intra-articular, drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) sintético e biológicas, denominadas “agentes biológicos” (RENDAS-BAUM *et al.*, 2011).

Inicialmente a primeira linha de tratamento medicamentoso recomendado são os AINHS, que auxiliam no processo inflamatório e alívio da dor, estudos demonstram que não há diferença de eficácia dos AINHS disponíveis (MOTA *et al.* 2012).

Os glicocorticoides aliviam os sintomas, diminuem o processo inflamatório, e podem participar na modificação do curso da AR, em associação com DMCD (MOTA *et al.* 2012), porém devem ser administrados em baixas dosagens, pois pode ocasionar efeitos colaterais e toxicidade elevada (OLIVER, CLAIR, 2008).

O metotrexato (MTX), a sulfasalazina, a leflunomida, azatioprina e a ciclosporina, conhecidas como DMCD sintéticas, quando usadas individualmente ou em combinação para o tratamento da AR, são eficazes em controlar a atividade da doença e a velocidade de progressão radiológica da lesão articular (HARRIS, *et al* 2010).

O MTX é o principal representante da classe dos DMCD sintética, é um agente imunomodulador, que age na inibição da síntese de DNA, RNA, timidinato e proteínas. Possui efeito imunossupressor e tóxico, devido à inibição do diidrofolato redutase, enzima envolvida no metabolismo do ácido fólico, o que evita a redução do diidrofolato a tetraidrofolato ativo (CRONSTEIN, 2010).

A sulfasalazina (SSA) controla a atividade da doença e reduz a progressão radiográfica. Alguns estudos de curta duração mostram que a SSA é comparável a Leflunomida e a doses moderadas de metotrexato, no entanto, em estudos de longa duração a leflunomida é superior à SSA em termos de respostas clínicas (HARRIS, *et al* 2010).

A Leflunomida (LEF) é um agente imunomodulador com atividade antiproliferativa que inibe a enzima diidroorotato desidrogenase, envolvida na síntese da pirimidina. É absorvida no trato gastrointestinal, e a biotransformação ocorre provavelmente no fígado e na parede gastrointestinal, e a eliminação é renal e intestinal. Seu uso no tratamento melhora a atividade da doença e a qualidade de vida, e reduz a progressão radiográfica (MOTA *et al.* 2012).

A azatioprina (AZA) é um antimetabólito imunossupressor, que pode ser usado no tratamento de AR isolado, ou mais comumente em combinação com outros agentes, normalmente com corticosteróides (OLIVER, CLAIR, 2008).

A ciclosporina é uma alternativa eficaz no controle de sinais e sintomas da AR. Pode retardar a progressão do dano articular, mesmo em pacientes com AR grave e refratária a outros tratamentos, porém seu efeito parece ser inferior ao do MTX, da SSA e da LEF (MOTA *et al.* 2012).

Em ensaios clínicos que compararam a eficácia entre as diversas DMCD, não foram verificadas superioridade entre elas, embora a Toxicidade destas, e a experiência de uso, norteiam sua escolha na melhor relação risco benefício (MOTA *et al.* 2012).

2.2. Terapias biológicas ou imunobiológicas ou agentes biológicos

O tratamento da AR tem evoluído ao longo dos últimos 10 anos, devido ao avanço do conhecimento da fisiopatologia da doença, sendo desenvolvidas novas classes terapêuticas, com alvos específicos, que neutralizam mediadores inflamatórios específicos. Cabe lembrar, que o tratamento destes pacientes, além das terapias medicamentosas, devem obter uma abordagem multidisciplinar, devido ao impacto que a doença proporciona (MCINNES, O'DELL, 2010; KLARENBECK *et al.* 2010).

Terapias biológicas são substâncias farmacológicas que por derivarem de processos biotecnológicos, recebem uma denominação de agentes biológicos ou imunobiológicos. Seu desenvolvimento tem representado um avanço no tratamento de doenças reumáticas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. BIOBADABRASIL, protocolo 2009).

Estes agentes biológicos, que atualmente estão disponíveis no Brasil, têm como alvo o fator de necrose tumoral (TNF), o receptor de IL-6, linfócitos B e coestimulação de células T, são altamente eficazes em minimizar sinais e sintomas, e em desacelerar ou prevenir os danos estruturais na AR. São indicados, tanto como monoterapia ou em combinação com DMCD sintético para doenças inflamatórias e autoimunes (COMITÉ CIENTÍFICO DE BIOBADASER, 2002; ROTH; FINCKH, 2009).

Nas doenças reumáticas, estes tratamentos regulam o desequilíbrio celular e humoral da resposta imunológica, sendo os imunobiológicos anticorpos monoclonais ou receptores solúveis, dirigido contra a citocina inflamatória e moléculas co-estimuladoras. Estas substâncias farmacológicas têm mecanismos de ação, propriedades farmacocinéticas, formas de administração diferentes, com aspecto de segurança específico (SOCIEDADE ESPANHOLA DE REUMATOLOGIA, 2010).

Os relevantes avanços dessas novas terapias para doenças auto-imunes, incluem sua rápida ação, resposta sustentada e tolerabilidade aceitável, buscando obter a remissão da doença, embora sua comprovada eficácia seja um fato, a segurança em longo prazo ainda não está bem elucidada (FALEIRO, ARAÚJO, VARAVALLO, 2011; MOTA *et al* 2012).

Atualmente estão aprovados no mercado brasileiro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o uso no Brasil os seguintes DMCD biológicas (MOTA *et al* 2012):

- Anti-TNF: adalimumab, etanercept, infliximab, e recém aprovados o certulizumab e o golimumab, porém estes últimos ainda não são utilizados no NHU/UFMS;
- Depletor de linfócito B: rituximab;
- Bloqueador da coestimulação do linfócito T: abatacept;
- Bloqueador do receptor de interleucina-6 (IL-6): Tocilizumab.

Os anti-TNF devem ser associados ao metotrexate ou a outra DMCD, devido a seu benefício no controle da atividade da doença, comparados a monoterapia (MOTA *et al*, 2012).

O adalimumab é um anticorpo monoclonal humanizado contra TNF, administrado por via subcutânea, na dose de 40 mg uma vez a cada duas semanas (MOTA *et al* 2012).

O etanercept é uma proteína solúvel totalmente humanizada, produzida por tecnologia DNA recombinante. Que consiste em dois receptores solúveis de TNF combinados à porção Fc da IgG humana, de modo que ao se ligar ao TNF impede sua interação com as células. Com isso ocorre um bloqueio das respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando biologicamente inativo. Tendo a capacidade de modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas, particularmente as que são induzidas ou reguladas pelo TNF- α (FONSECA *et al.* 2006; AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS (EMA). É prescrito em dose única semanal de 50 mg por via subcutânea (MOTA *et al.* 2012; SHEINBERG, 2009).

O infliximab foi o primeiro anti-TNF a ser comercializado no Brasil, é um anticorpo monoclonal quimérico, ou seja, tem uma parte (75%) humana e outra parte (25%) murino. Seu uso é endovenoso, prescrito inicialmente de 3 mg/Kg, a mesma dose na segunda e sexta semana, após a cada oito semanas. Pacientes que apresentam resposta insatisfatória pode ser aumentada a dose para 5 mg/Kg por infusão, ou pode-se diminuir o intervalo entre as doses. Doses mais altas não são indicadas, pois além de apresentarem pouco benefício, ainda aumentam os riscos de complicações infecciosas (MOTA *et al.* 2012; COMITÉ CIENTÍFICO DE BIOBADASER, 2002).

No tratamento com terapia anti-TNF, os três medicamentos apresentam eficácia semelhante, porém pode existir a ausência desta, inicialmente e/ou no decorrer do tempo e presença de eventos adversos, optando-se pela troca de um agente biológico por outro, a escolha, do agente biológico a ser prescrito é individualizada e fica a critério médico (BERTOLO *et al.* 2007; SHEINBERG, 2009).

Os efeitos adversos estão relacionados a reações infusionais, como, febre, calafrios, dor torácica, oscilação de pressão arterial, dispneia, prurido e/ou urticária e nos locais de aplicação quando subcutâneo pode apresentar eritema, prurido, dor local e/ou urticária (MOTA *et al.* 2012).

Esse tipo de tratamento com terapia biológica utilizado para o tratamento da AR, aumenta as chances de infecções, especialmente no primeiro ano de uso, incluindo as graves e as causadas por agentes patógenos intracelulares, como, bacilo da tuberculose, listeria, histoplasma, micobactérias atípicas e legiaonella, além de disfunção cardíaca, doenças desmielizantes, fenômenos autoimunes

(produção de autoanticorpos), vasculites cutâneas, doença pulmonar intersticial e eventual aumento do risco de linfoma (MOTA *et al.* 2012).

Estes medicamentos são contra indicados em mulheres grávidas ou que estejam amamentando e em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe III e IV (segundo a classificação da *New York Heart Association*), que possuem infecção ativa ou grande risco de desenvolvimento de infecções (úlceras crônicas de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses), com infecções recorrentes pulmonares, esclerose múltipla e diagnóstico atual ou menos de 5 anos de neoplasia. Pacientes que fazem uso de tais terapias necessitam de acompanhamento regular, sempre avaliando os possíveis riscos de infecções inoportunas, que devem ser tratadas de forma imediata (MOTA *et al.* 2012; SHEINBERG, 2009).

Em 2006 fazendo parte desta nova terapêutica, foi aprovado no Brasil pela ANVISA para uso no tratamento da AR não responsiva aos outros imunobiológicos o rituximab (RTX).

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico, dirigido contra o antígeno CD 20 dos linfócitos B (AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS (EMA)). Esta ligação conduz a morte e depleção destas células. Tendo como mecanismo responsável pela morte a citotoxicidade, anticorpo dependente, lise mediada pelo complemento e apoptose. Após o tratamento, as células B atingem valores muito baixos, por períodos variáveis, habitualmente de 6-12 meses (KEYSTONE *et al.* 2009).

Indicado para pacientes de AR com moderada a grave atividade da doença com falha terapêutica ao anti-TNF. Trata-se de medicação de uso endovenoso (IV), na dose de 1.000 mg em duas infusões no intervalo de 14 dias. Antes de cada infusão deve ser administrado 100 mg de metilprednisolona IV 60 min antes e de 1 g de paracetamol e anti-histamínico, para minimizar a gravidade e frequência de reações infusionais (MOTA *et al.* 2012; SHEINBERG, 2009).

O RTX deve ser preferencialmente utilizado com o MTX, podendo ser prescrito com associação com outras DMCD. O início da melhora sintomática pode levar cerca de três a quatro meses. Pacientes que apresentam resposta significativa à terapia podem ser submetidas a novo ciclo de RTX, quando reativam a doença, em intervalo não inferior a seis meses (MOTA *et al.* 2012).

Os eventos adversos relatados com frequência são os de caráter infusional, que acometem cerca de 35% dos pacientes na primeira infusão e 10% na segunda. Podem ocorrer infecções, como pneumonia intersticial, neutropenia e trombocitopenia (MOTA *et al.* 2012).

Em 2007, inicia a comercialização no Brasil do abatacept (ABAT), é uma proteína de fusão CTLA-4-IgG, na célula de antígeno, bloqueando a ativação de célula T. É indicado para pacientes com AR ativa que apresentaram falha ao DMCD ou aos anti-TNF. Podendo ser prescrito em associação ao DMCD ou em monoterapia. Administrado por via endovenosa, na dose de 500 mg nos pacientes com peso menor que 60 kg, 750 mg nos pacientes entre 60-100 kg e 1.000 mg naqueles maior que 100 kg de peso corporal. Após a dose inicial, a seguinte dose é administrada, duas a quatro semanas seguintes, e depois a cada quatro semanas (MOTA *et al.* 2012; SHEINBERG, 2009).

Com relação aos efeitos adversos, o ABAT está associado à maior ocorrência de complicações infecciosas, quando comparado ao placebo, bem como observado em outras DMCD biológicas. Existem poucos relatos de reações infusionais, quando ocorreram, foram principalmente, reações de hipersensibilidade que se manifestam por exantema ou broncoespasmo. O ABAT é contra indicado para pacientes que tem doença pulmonar obstrutiva crônica, por exacerbação do quadro de dispneia e maior evento de infecções (MOTA *et al.* 2012).

O bloqueador do receptor de IL-6, denominado tocilizumab (TOCI), é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor de IL-6, atua antagonizando o receptor de IL6, inibindo as funções da IL 6. Podendo ser prescrito em monoterapia, ou em associação ao MTX, ou outras DMCD. As infecções são equivalentes aos outros DMCD biológicas. Administrado por via IV na dose de 8 mg/Kg, a cada quatro semanas (MOTA *et al.* 2012).

Os efeitos adversos que podem ocasionar são: neutropenia, plaquetopenia e elevação de transaminase em doses dependentes. Podendo ainda elevar o colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade, e o aumento da ocorrência de infecções. É indicado evitar o TOCI em pacientes com maior chance de perfuração intestinal, como indivíduos com doença diverticular do cólon (MOTA *et al.* 2012).

Podemos dizer que a eficácia e aceitação pelos pacientes das terapias biológicas é um fato, mas a eficácia e segurança de longo prazo não estão suficientemente elucidadas. Atualmente existem estudos de novas moléculas com alvos imunológicos diferentes, não só para o tratamento da artrite reumatóide, mas para doenças inflamatórias de difícil controle (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. BIOBADABRASIL, 2009).

Estudos clínicos dos agentes biológicos apresentaram leves problemas de segurança, como reações alérgicas, especialmente nas administrações endovenosas ou em moléculas não humanizadas. Foram observados índices elevados de infecção grave, não sendo confirmadas em todos os estudos, mas em alguns desses não tem poder estatístico para demonstrar diferenças com placebo. Porém a segurança de moléculas com alvos eleitos neutralizam o processo inflamatório crônico, mas muitos efeitos são complexos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. BIOBADABRASIL, 2009).

Devido estas reações adversas apresentadas em ensaios clínicos, obteve-se a necessidade de acompanhar de forma detalhada a introdução de terapias com potencial ainda desconhecido, buscando uma segurança e eficácia ao uso destas drogas (MOTA *et al.* 2012).

Reação adversa a medicamento (RAM) é “uma resposta a um medicamento que é nocivo e não intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos”. Na definição de RAM, é importante destacar que se refere à resposta de cada paciente, com fatores individuais podendo ter papel importante, e que o fenômeno é nocivo (uma resposta terapêutica inesperada, por exemplo, pode ser um efeito colateral, mas não uma reação adversa) (ANVISA, 2008).

Atualmente existe uma orientação de consenso sobre como esse acompanhamento deve ser feito, mas ainda há suspeita de subnotificação. A estratégia foi à criação do registro de tratamento. Sendo fundamental para poder estabelecer a probabilidade de ocorrência de um evento adverso concreto fora dos ensaios clínicos, em tempo real com pacientes reais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. BIOBADABRASIL, 2009).

2.3. Tuberculose (TB) e as novas terapias

A tuberculose é uma doença infecto contagiosa, causada por um microorganismo denominado *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch, este bacilo acomete principalmente o pulmão, podendo aparecer em outras partes do corpo, tais como ossos, articulações, rins, medula, etc.

No mundo em 2009 a incidência estimada foi de 9,4 milhões de casos (com notificação de 5,8 milhões), com uma estimativa de 1,3 milhões de mortes, porém houve 1,7 milhões de mortes ocasionadas por tuberculose (TB) (WHO, 2010). No Brasil em 2010 foram notificados 81.946 casos novos da doença, representando a 3ª causa de morte por doenças infecciosas, com cerca de 4,8 mil mortes por ano (WHO, 2009). Em Mato Grosso do Sul a incidência da doença em 2010 foi de 32,7/100.000 habitantes (CUNHA, 2011).

Com a introdução de terapias biológicas para o tratamento de AR e outras doenças inflamatórias, obteve-se um aumento significativo nos caso de TB, relatados em um banco de dados clínicos criado para acompanhar pacientes que iniciam a terapia biológica. Estes registros foram realizados, inicialmente, na Espanha no ano de 2000 (BIOBADASER), sendo encontrados 17 casos confirmados de tuberculose, tendo uma coorte de 1.540 pacientes que receberam anti-TNF (HAMILTON, 2003).

No ano de 2000 na Espanha, a incidência de TB foi de 21 casos por 100.000 habitantes, em contraste com os Estados Unidos da América que havia 5,8 casos de TB por 100.000 habitantes (HAMILTON, 2003).

O estudo de Hamilton (2003) esboça a associação de tratamento do infliximab com o desenvolvimento de tuberculose ativa em pessoas com tuberculose latente. Modelos animais sugeriram esta possibilidade, devido o TNF desempenhar papel fundamental na formação de granulomas, por ser essencial para o controle de infecções por micobactérias (HAMILTON, 2003).

Com isso obteve-se uma preocupação especial com o Brasil, visto que é um país ao qual a tuberculose afeta 41/100.000 habitantes, e as novas drogas utilizadas para o tratamento de doenças reumáticas, como anti-TNF tem influenciado no desenvolvimento de infecções oportunistas. Devido ao TNF-alfa ser uma citocina do sistema imunológico, que diminui a resistência às infecções por patógenos intracelulares, entre eles o bacilo da tuberculose (WHO, 2009; MANGINI, E MELO, 2003).

A tuberculose ativa é o estado de doença, definida por circunstâncias clínicas e com o exame bacteriológico positivo, utilizando técnicas padrão.

A tuberculose latente é uma situação clínica em que o indivíduo encontra-se infectado pelo bacilo, porém não apresenta sinais ou sintomas da doença. Entretanto, quando ocorre algum desequilíbrio do sistema imunológico, como infecção por HIV, contato em algum momento com tuberculose ativa, uso de imunossupressores ou de terapias biológicas, podem se transformar em infecção ativa (FURS *et al*, 2002; MARQUES *et al*, 2007).

Para TB latente, é possível realizar um diagnóstico precoce, com o teste tuberculínico (TT). Este teste é realizado pela técnica de Mantoux, que é preconizado a aplicação de 0,1 mL (2UT) de preparação padrão de proteína derivada purificada (PPD) na face anterior do antebraço (OLIVEIRA *et al*, 2011).

Sua leitura é realizada no período de 48-72 h. e o resultado é considerado reator quando área de endurecimento for maior ou igual a 10 mm. Porém pessoas com doenças autoimunes, seu ponto de corte é de 5 mm. Assim o tratamento na forma latente, a quimioprofilaxia é parte importante da estratégia de controle da doença (MARQUES *et al*, 2007; OLIVEIRA *et al*, 2011).

2.4. Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas

É um registro que coleta ativamente informações de pacientes que aderem ao tratamento com agentes biológicos relatando eventos adversos relevantes que ocorrem durante e após seu uso.

O objetivo deste registro é identificar os eventos adversos na prática clínica diária, estimando os riscos de eventos adversos e avaliando a sobrevivência dos imunobiológicos em longo prazo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, Manual do BiobadaBrasil 2.1, 2009).

Este projeto, denomina-se BiobadaBrasil, por ter iniciado com um grupo de investigadores reumatologistas, que desenvolveram um registro de terapias biológicas, de forma independente de interesses da indústria farmacêutica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, BIOBADABRASIL, 2009).

O BiobadaBrasil faz parte do Biobadamerica, que é um registro ibero-americano, resultando em um conjunto de reumatologistas pan-americanos, reumatologistas espanhóis da unidade de pesquisa da Fundação Espanhola para Reumatologistas (FER), da agência Espanhola de Medicamentos e Instrumentos médicos (AEMyPS), da Sociedade Espanhola de Reumatologia (SER) e da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). A SBR é a patrocinadora do BiobadaBrasil, sendo um registro aberto a todos os sócios efetivos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, Manual do BiobadaBrasil 2.1, 2009).

É um estudo observacional que a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e os reumatologistas brasileiros, junto com os colegas ibero-americanos, oferecem informações sobre a segurança e efetividade dos imunobiológicos nas doenças reumáticas, dentro das condições reais de tratamento, para promover o uso seguro destas novas terapêuticas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOIA, Manual do Biobadabrasil 2.1, 2009).

É um registro de tratamento, ao qual os pacientes são incluídos à medida que iniciam o uso de qualquer terapia biológica, e permanecem em acompanhamento mesmo após a interrupção do tratamento. Como não se sabe os efeitos de longo prazo destas drogas, considera-se que os pacientes estão expostos de forma indefinida, em especial para eventos adversos como câncer ou infecções de evolução subaguda ou crônica, acompanhados mesmo após a suspensão do medicamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOIA, Manual do Biobadabrasil 2.1, 2009).

Os pacientes que entram no registro são avaliados a qualquer momento em que houver modificações no tratamento ou desde que haja evento adverso. Não tendo data limite de observação. Os pacientes entram quando recebem o primeiro tratamento e são seguidos indefinidamente, mesmo após ser suspensa a terapia biológica, para identificação de eventos adversos que possam ocorrer mesmo após a suspensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOIA, Manual do Biobadabrasil 2.1, 2009).

Este registro não possui momentos definidos de coleta de dados, mas os registros ocorrem quando acontecem eventos adversos ou mudanças no tratamento com biológico. Os dados são coletados em um software on-line desenvolvido para isso. Estes dados podem ser monitorizados por um profissional contratado e

treinado e podem ser transferidos em uma base de dados que permiti serem usados para análise. O software ao qual se acede através de uma senha individual, em que são coletados sistematicamente os dados que identificam o centro de pesquisa e o serviço (incluindo o responsável para as comunicações com BIOBADABRASIL) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOIA, Manual do Biobadabrasil 2.1, 2009).

Seu acesso é possível pelo endereço eletrônico: <http://biobadaser.ser.es/> Clicando em um *link* denominado BIOBADAMERICA e em seguida abre-se uma janela com as bandeiras dos países participantes deste projeto, neste local podem ser encontrados todos os documentos referentes a este projeto. Para visualizar os dados basta clicar na Bandeira do BRASIL e acessar a página do BiobadaBrasil (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOIA, Manual do Biobadabrasil 2.1, 2009).

Este projeto é promovido e patrocinado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), sendo totalmente desvinculado da indústria farmacêutica. Os serviços de reumatologia brasileiros que participam deste projeto recebem treinamento, materiais, equipamentos e uma “Bolsa de Incentivo a Pesquisa” da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

3. OBJETIVOS:

3.1. Objetivos Geral:

Analisar o Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas (BIOBADABRASIL) dos pacientes com Artrite Reumatóide, atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da UFMS.

3.2. Objetivos Específicos:

- Caracterizar o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes;
- Verificar a frequência de pacientes com PPD igual ou maior que 5 mm, identificados durante a triagem dos pacientes que tiveram indicação do uso da terapia imunobiológica;
- Relacionar as trocas terapêuticas de DMCD biológica e principais causas;
- Identificar a frequência de eventos adversos nos pacientes com AR submetido ao tratamento com DMCD biológicas/sintéticas;

4. METODO

4.1. Tipo de Pesquisa

Trata-se de um estudo retrospectivo, de caráter transversal em que foram selecionados 62 pacientes com Artrite Reumatóide, por amostragem não probabilística, no período de 2010 a 2012, atendidos no serviço de reumatologia do Hospital Universitário da UFMS que constavam no registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas (BiobadaBrasil).

4.2. Local

O HU/UFMS está contratualizado no Sistema Municipal de Saúde para atendimento de serviços em saúde de referência e de alta complexidade, incluindo doenças reumáticas.

O hospital é pioneiro em Mato Grosso do Sul no atendimento de pacientes com doenças reumáticas, mantém-se como referência em assistência, pesquisa e formação em graduação e pós graduação, tanto em âmbito municipal e estadual quanto para Região Centro-Oeste e países vizinhos (Bolívia e Paraguai).

Os atendimentos das doenças reumáticas realizados no NHU/UFMS incluem o atendimento ambulatorial, atendimento na Unidade de Pulsoterapia e Infusão de imunobiológicos e internações hospitalares realizadas no setor de clínica médica.

4.3. Caracterização dos Pacientes

Utilizou-se as informações que constavam no Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas (BiobadaBrasil), de pacientes atendidos no Serviço de Reumatologia do Núcleo Hospital Universitário/UFMS;

Foram selecionados, por amostragem, do tipo conveniência, pacientes com diagnósticos de Artrite Reumatóide: constituído por pacientes em uso de DMCD biológica e DMCD sintéticas. Constituem-se, como fonte secundária, para coleta dos

dados as informações contidas nos prontuários dos pacientes do Hospital Universitário/UFMS;

4.4. Critérios de Inclusão

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de AR, que constavam no registro BiobadaBrasil, obedecendo os critérios da ACR 1987 e/ou ACR/EULAR, 2010 respectivamente, e os pacientes que fazem parte do estudo multicêntrico BiobadaBrasil.

4.5. Critérios de exclusão

Excluiu-se os pacientes que apresentavam outras doenças autoimunes associadas ou neoplásicas.

4.6. Variáveis do estudo

As variáveis do estudo para compor o perfil demográfico e clínico dos pacientes foram: idade e sexo, idade no diagnóstico da doença, tempo de doença a partir do diagnóstico e a atividade da doença, que foram avaliados pelo DAS (Disease Activity Score) 28.

Os exames sorológicos verificados a partir dos registros no prontuário médico, foram: fator reumatóide, anti CCP e FAN.

A avaliação clínica das deformidades periféricas e as comorbidades associadas a AR foram identificadas conforme relatado no registro BiobadaBrasil no início do tratamento com DMCD biológica e/ou sintética.

4.7. Verificação de frequência de pacientes com tuberculose

Identificou-se no registro BiobadaBrasil, os pacientes que apresentaram uma resposta ao teste subcutâneo PPD igual ou maior que 5 mm e os exames complementares para a pesquisa de tuberculose ativa ou da sua forma latente.

4.8. Relacionar as trocas terapêuticas com as respectivas causas

Foram verificados os tipos de terapias biológicas utilizadas pelos pacientes com artrite reumatóide, e estabelecidas as correlações das principais causas de trocas de DMCD biológica.

4.9. Identificação da frequência dos eventos adversos

Identificou-se a frequência de eventos adversos entre os pacientes com artrite reumatóide, e o tipo de tratamento relacionado a cada evento adverso.

4.10. Considerações Éticas

O estudo utiliza informações secundárias, respeitando-se a confidencialidade e o anonimato dos sujeitos envolvidos na pesquisa e no registro BiobadaBrasil. O projeto BiobadaBrasil foi registrado e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (CEP) – folha de rosto número 1659/10 do comitê de ética da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, bem como este estudo, sendo aprovado e registrado pela Base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/Conep (Plataforma Brasil - UFMS) – Parecer substanciado do CEP número 296.845/13 do comitê de ética da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

Todos os pacientes que constam no Registro BiobadaBrasil, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.11. Análise estatística

Visando à análise dos dados e associação com parâmetros demográficos e clínicos dos pacientes com artrite reumatóide (AR), os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão (DP). Variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e percentuais. Os resultados foram organizados em planilhas, tabelas e gráficos.

As análises de associação foram realizadas por meio de tabelas de contingência, aplicando-se o teste exato de Fisher, quando necessário, obtendo valor de significância de $p = 0,05$.

5. RESULTADOS

Neste estudo analisou-se as informações contidas no registro biobadaBrasil dos 62 pacientes portadores de artrite reumatóide, atendidos no serviço de reumatologia do hospital Universitário da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

O presente estudo identificou as características do perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes com AR atendidos no serviço de reumatologia do HU/UFMS. Uma vez que esta doença possui etiologia ainda não elucidada, tendo suas características fisiopatológicas, clínicas e diagnósticas conhecidas. No entanto é uma doença que frequentemente evolui de forma desfavorável, com elevado impacto de morbidade e mortalidade.

5.1. Caracterização do perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes com Artrite Reumatóide

5.1.1. Caracterização demográfica e tempo de doença

Dos 62 pacientes com artrite reumatóide 54 eram do sexo feminino (87,1%), com a idade entre 24 a 81 anos (± 49 anos; $\pm 12,6$ anos) e 8 do sexo masculino (12,9%), com idade entre 30 a 67 anos (± 48 anos; $\pm 15,8$ anos).

A média de idade entre as mulheres foi 37,8 anos à época do diagnóstico e o tempo de doença, a partir do diagnóstico, foi de 11,8 anos ($\pm 7,1$ anos). Entre os homens, a média de idade na época do diagnóstico foi de 32,9 anos ($\pm 10,7$ anos) e o tempo de doença a partir do diagnóstico, foi de 15,6 anos ($\pm 11,1$ anos). O sexo feminino apresentou, em média, o índice DAS 28 de 4,4 ($\pm 1,0$), no início do tratamento. Enquanto os homens tiveram índice DAS 28 de 4,3 ($\pm 0,89$), indicados na Tabela 1.

Tabela 1 – Perfil demográfico e clínico dos pacientes com artrite reumatóide, atendidos no NHU/UFMS, segundo a idade, sexo, idade no diagnóstico, tempo de doença, e escores de atividade da doença. Campo Grande, MS, 2013. N=62

	Média	Desvio padrão
Idade dos pacientes	49,0	12,5
Pacientes masculino (n= 8)	48,1	15,8
Pacientes femininos (n= 54)	49,1	12,1
Idade no diagnóstico da doença – IDD*	37,2	12,4
IDD – masculino	32,9	10,7
IDD – feminino	37,8	12,6
Tempo de doença – TD**	12,3	7,7
TD – masculino	15,6	11,1
TD – feminino	11,8	7,1
DAS 28***	4,39	1,00
masculino	4,34	0,89
feminino	4,40	1,03

*IDD – idade no diagnóstico da doença; **TD - tempo de doença em anos. *** DAS 28 – contagem atividade da doença.

FONTE: BIOBADABRASIL, NHU/UFMS

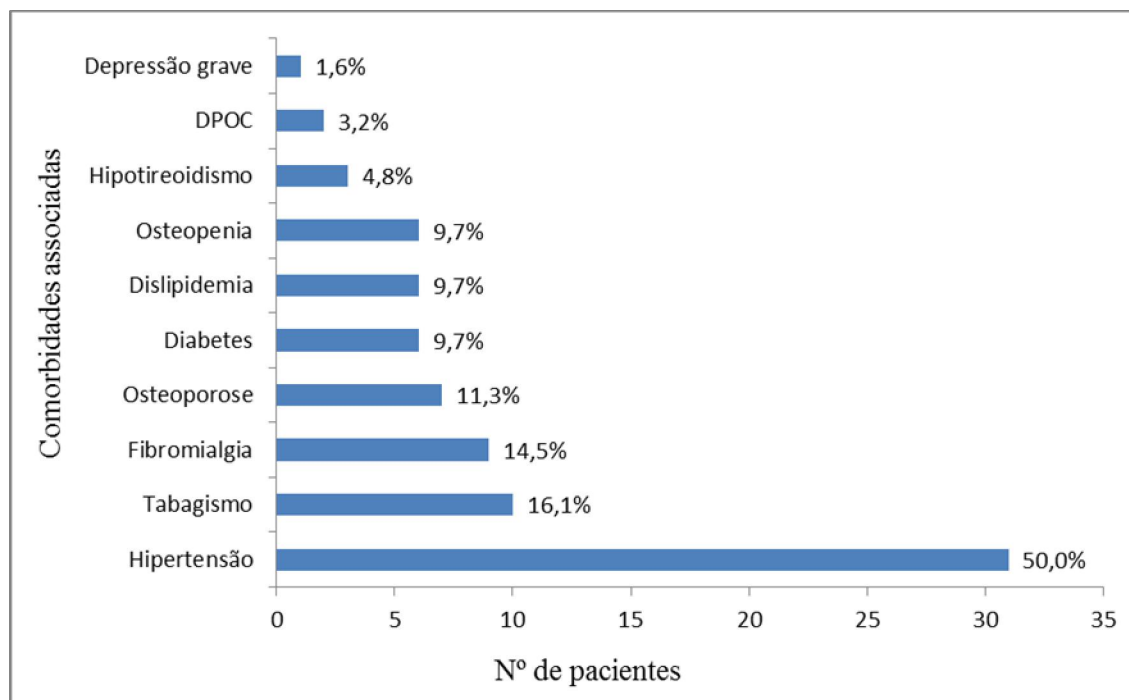
5.1.2. Caracterização clínica e laboratorial

5.1.2.1. Comorbidades associadas à artrite reumatóide dos 62 pacientes do registro BiobadaBrasil, atendidos no HU/UFMS, no período de 2010 à 2012.

Dentre os pacientes com AR, 50% (n=31) apresentaram diagnóstico de hipertensão arterial sistólica (HAS), 9,7% (n=6) de diabetes mellitus (DM), 4,8% (n=3) apresentaram hipotireoidismo, 9,7% (n=6) apresentaram dislipidemia, 14,5% (n=9) de fibromialgia, 11,3% (n=7) de osteoporose, 9,7% (n=6) de osteopenia ao qual se somando encontramos 21% dessas comorbidades, 3,2% (n=2) doença

pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 1,6% (n=1) de depressão grave, e 16,1% (n=10) eram tabagistas.

Figura 3 – Comorbidades associadas à AR, registrados no BiobadaBrasil, no NHU/UFMS, no período de 2010 à 2012_ Campo Grande, MS, 2013. N=62



*DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica.

FONTE: BIOBADABRASIL. NHU/UFMS.

5.1.3. Deformidades articulares e manifestações extra-articulares.

Entre os 62 pacientes com AR que participaram deste estudo, 27,4% (n=17) apresentaram deformidades periféricas, 9,7% (n=6) apresentaram pulmão reumatóide, 19,4% (n=12) apresentaram nódulo reumatóide, 19,4% (n=12) apresentaram síndrome de Sjögren secundária e 1,6% (n=1) apresentou vasculite.

Tabela 2 - Deformidades articulares e manifestações extra-articulares em pacientes com AR registrados no BiobadaBrasil. No NHU/UFMS no período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013. N=62

Deformidade/manifestação	n (%)
Deformidades periféricas	17 (27,4)
Pulmão reumatóide	6 (9,7)
Nódulo reumatóide	12 (19,4)
Sjögren 2º	12 (19,4)
Vasculite	1 (1,6)

FONTE: BIOBADABRASIL. NHU/UFMS.

5.1.3.1. Fator Reumatóide (FR)

Entre os pacientes que tinham registro da pesquisa do fator reumatóide, descritos na tabela 6, (n=48), 83,3% (n=40) apresentaram fator reumatóide positivo e 16,7% (n=8) apresentaram FR negativo. Estes dados estão descritos na tabela 7. A correlação do FR com deformidades periféricas ($p=0,187$), pulmão reumatóide ($p=0,573$), nódulo reumatóide ($p=0,573$) e S. Sjögren 2º ($p=0,170$), não teve relevância significativa quando aplicado o teste exato de Fisher ($p>0,005$). Como apresentados na tabela 3. Dos 40 pacientes que apresentaram FR positivo 31 (77,5%) apresentaram deformidades articulares e/ou manifestações extra-articulares.

Tabela 3 – Correlação do Fator reumatóide com deformidades periféricas e manifestações extra-articulares em pacientes com artrite reumatóide registrados BiobadaBrasil no NHU/UFMS, no período de 2012-2012. Campo Grande, MS, 2013. N=48.

Exame	Resultado do exame	Manifestações clínicas		Teste exato de Fisher
		Deformidades periféricas		
		Sim	Não	
Fator reumatoide	+	69,2 (9)	88,6 (31)	0,187
	-	30,8 (4)	11,4 (4)	
		Pulmão reumatoide		
		Sim	Não	
Fator reumatoide	+	100,0 (5)	81,4 (35)	0,573
	-	0,0 (0)	18,6 (8)	
		Nódulo reumatoide		
		Sim	Não	
Fator reumatoide	+	77,8 (7)	84,6 (33)	0,630
	-	22,2 (2)	15,4 (6)	
		Sjogren		
		Sim	Não	
Fator reumatoide	+	100,0 (11)	78,4 (29)	0,170
	-	0,0 (0)	21,6 (8)	

5.1.3.2. Anticorpo anti-CCP

Na tabela 6, foram descritos os pacientes que tinham registro no prontuário para o anticorpo anti-CCP, (n=29), 75,8% (n=22) apresentaram valor positivo, 24,2% (n=7) apresentaram anti-CCP negativo. Estes dados estão descritos na tabela 7. A correlação entre anti-CCP e deformidades periféricas (p=0,557), pulmão reumatóide (p=1,000), nódulo reumatóide (p=1,000) e S. Sjögren 2° (p=0,147), não tiveram relevância significativa quando aplicado o teste exato de Fisher (p>0,005). Estes

dados estão descritos na tabela 5. Dos 22 pacientes que apresentaram anti-CCP positivo n=16 (72,7%) apresentaram deformidades articulares e/ou manifestações extra-articulares.

Tabela 4 - Correlação do anti CCP com deformidades periféricas e manifestações extra-articulares em pacientes com artrite reumatóide registrados no BiobadaBrasil no NHU/UFMS no período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013. N=29.

Exame	Resultado do exame	Manifestações clínicas		Teste exato de Fisher
Deformidades periféricas				
Anti CCP		Sim	Não	0,557
	+	100,0 (3)	73,1 (19)	
	-	0,0 (0)	26,9 (7)	
Pulmão reumatoide				
Anti CCP		Sim	Não	1,000
	+	100,0 (2)	74,1 (20)	
	-	0,0 (0)	25,9 (7)	
Nódulo reumatoide				
Anti CCP		Sim	Não	1,000
	+	80,0 (4)	75,0 (18)	
	-	20,0 (1)	25,0 (6)	
Sjogren				
Anti CCP		Sim	Não	0,147
	+	100,0 (7)	68,2 (15)	
	-	0,0 (0)	31,8 (7)	

5.1.3.3. Anticorpo anti-nuclear (FAN)

Entre os pacientes que realizaram pesquisa sorológica de FAN, apresentados na tabela 6, 27,7% (n=10) apresentaram FAN positivo, 72,3% (n=26) apresentaram

FAN negativo. Estes dados estão descritos na tabela 7. A correlação entre FAN e deformidades periféricas ($p=1,000$), pulmão reumatóide ($p=0,293$), nódulo reumatóide ($p=1,000$) e s. Sjögren 2° ($p=0,226$), não tiveram relevância significativa quando aplicado o teste exato de Fisher $p=(0,005)$. Estes dados estão descritos na tabela 6. Dos 10 pacientes que apresentaram FAN positivo, $n=7$ (70%) desenvolveram deformidades articulares e/ou manifestações extra-articulares.

Tabela 5 – Correlação do FAN com deformidades periféricas e manifestações extra-articulares dos pacientes com artrite reumatóide registrados BiobadaBrasil no NHU/UFMS, no período de 2010-2012, Campo Grande, MS, 2013. N=36.

Exame	Resultado do exame	Manifestações clínicas		Teste exato de Fisher
FAN	+	Deformidades periféricas		1,000
		Sim	Não	
		25,0 (2)	28,6 (8)	
		-	75,0 (6)	
FAN	+	Pulmão reumatoide		0,293
		Sim	Não	
		0,0 (0)	32,3 (10)	
		-	100,0 (5)	
FAN	+	Nódulo reumatoide		1,000
		Sim	Não	
		25,0 (1)	28,1 (9)	
		-	75,0 (3)	
FAN	+	Sjogren		0,226
		Sim	Não	
		44,4 (4)	22,2 (6)	
		-	55,6 (5)	

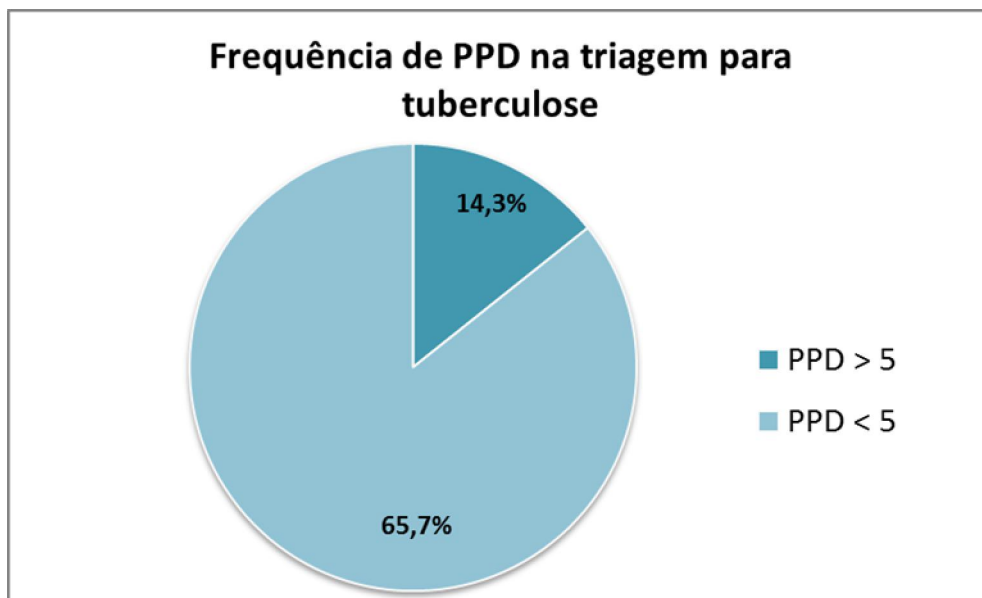
Tabela 6 – Exames sorológicos Anti-CCP, FR e FAN, segundo resultados encontrados nos documentos fontes dos pacientes registrados no BiobadaBrasil no período de 2012-2012. Campo Grande, MS, 2013.

	Resultado do exame	
	Positivo n(%)	Negativo n(%)
Anti-CCP (n=29)	22 (75,8)	7 (24,2)
FR (n=48)	40 (83,3)	8 (16,7)
FAN (n=36)	10 (27,8)	26 (72,2)

5.2. Avaliação de frequência de pacientes com tuberculose latente dos 62 pacientes com AR que constavam no registro BiobadaBrasil.

Entre os pacientes portadores de AR selecionados neste estudo, 35 pacientes realizaram triagem para tuberculose antes de iniciarem o uso de terapia biológica. A prevalência de PPD reator foi de 14,3% (n=5) e 85,7% (n=30) de PPD não reator. Dos reatores todos realizaram quimioprofilaxia com isoniazida por seis meses, iniciada 30 dias antes do tratamento. Estes resultados estão descritos na tabela 8.

Figura 4 – Distribuição da frequência de PPD reator, dos 35 pacientes com artrite reumatóide, registrados no BiobadaBrasil NHU/UFMS, que realizaram triagem para tuberculose antes do início da terapia imunobiológica. Campo Grande, MS, 2013.



5.3. Avaliação dos tratamentos com DMCD biológica/sintética

Na tabela 7, estão descritas as terapias utilizadas para o tratamento de AR, 56,5% (n=35) realizaram tratamento com DMCD biológica e 43,5% (n=27) realizaram tratamento com DMCD sintética. Dos tratamentos com DMCD biológica 62,9% (n=22) fizeram uso de infliximab, 25,7% (n=9) de etanercept, 28,6% (n=10) de adalimumab, 22,9% (n=8) de rituximab e 8,6% (n=3) de tocilizumab, cabe lembrar que, estes tiveram trocas terapêuticas. Entre os pacientes que utilizavam tratamento com as DMCD sintéticas, 100% (n=27) fizeram uso de metotrexato, 74,1% (n=20) de glicocorticoides e 37% (n=10) de leflunomida.

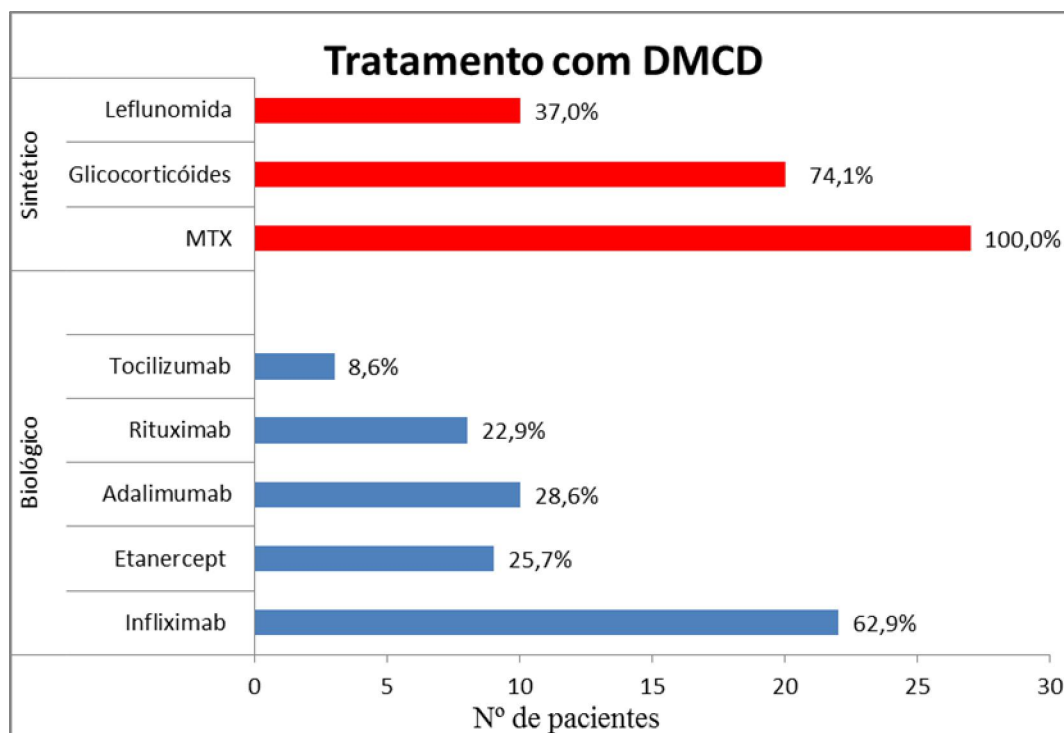
Tabela 7 – Tratamentos com DMCD biológicas e sintéticas nos pacientes com artrite reumatóide registrados no BiobadaBrasil no NHU/UFMS. No período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013. N= 62.

	n	(%)
Droga Modificadora do Curso da Doença – DMCD (n=62)		
DMCD Biológica	35	56,5
DMCD Sintética	27	43,5
Tratamentos com DMCD		
Biológica- tratamentos (n=35)		
Infliximab	22	62,9
Etanercept	9	25,7
Adalimumab	10	28,6
Rituximab	8	22,9
Tocilizumab	3	8,6
Sintética-tratamentos (n=27)		
MTX*	27	100,0
Glicocorticóides	20	74,1
Leflunomida	10	37,0

*MTX – Metotrexato.

FONTE: BIOBADABRASIL NHU/UFMS

Figura 5 – Distribuição percentual conforme tratamento com DMCD biológica e/ou sintética dos pacientes com AR registrados no BiobadaBrasil NHU/UFMS no período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013. N=62.



FONTE: BIOBADABRASIL NHU/UFMS

5.4. Principais motivos de troca de DMCD biológica

Entre os principais motivos de troca terapêutica 57,1% (n=20) necessitaram realizar troca entre DMCD biológica. O infliximab teve 20% (n=7) de trocas, 14,3% (n=5) por perda de eficiência, e n=2 (5,7%) por evento adverso. O etanercept teve 14,3% (n=5) de trocas, 11,4% (n=4) por perda de eficiência e 2,9% (n=1) por evento adverso. O adalimumab teve 14,3% (n=5) de trocas, 5,7% (n=2) por perda de eficiência, 2,9% (n=1) por evento adverso e 5,7% (n=2) por outros motivos. O rituximab teve 2,9% (n=1) de troca por evento adverso. O tocilizumab teve 5,7% (n=2) de trocas, 2,9% (n=1) por evento adverso e 2,9% (n=1) por outros motivos. Estes dados estão registrados na tabela 8.

Tabela 8 - Principais motivos de trocas terapêuticas em pacientes em tratamento com DMCD Biológica, atendidos no HU/UFMS no período de 2010 a 2012. Campo Grande, MS, 2013. N=35

Tratamento	Motivo n(%)		
	Perda da eficiência	Evento adverso	Outro
Infliximab	5 (14,3)	2 (5,7)	-
Etanercept	4 (11,4)	1 (2,9)	-
Adalimumab	2 (5,7)	1 (2,9)	2 (5,7)
Rituximab	-	1 (2,9)	-
Tocilizumab	-	1 (2,9)	1 (2,9)

5.5. Eventos adversos

Os eventos adversos relacionados aos agentes biológicos, foram relatados em 58,1% (n=36) dos pacientes estudados. Sendo 56,5% (n=35) em pacientes em uso de DMCD biológica e 1,6% (n=1) em DMCD sintética.

Em relação aos agentes biológicos, os eventos adversos mais encontrados foram os infecciosos. Entre as DMCD biológica 29% (n=18) apresentaram eventos adversos em uso de infliximab, 1,6% (n=1) em uso de etanercept, 8,1% (n=5) em uso de adalimumab, 11,3% (n=7) em uso de rituximab, 4,8% (n=3) em uso de tocilizumab. Estes dados estão detalhados na tabela 9, com a descrição de cada evento adverso e o fármaco utilizado. Estes eventos foram classificados em grave, não grave e fatal. 32,3% (n=20) apresentaram evento adverso grave, 24,2% (n=15) apresentaram evento adverso não grave e 1,6% (n=1) foi fatal. Sendo demonstrados na figura 6.

Tabela 9 - Eventos adversos relatados dos 62 paciente com AR em tratamentos com DMCD biológica/sintética que constavam no registro BiobadaBrasil: Infliximab (I); Etanercept (II); Adalimumab (III); Rituximab (IV); Tocilizumab (V) DMCD sintética (VI). No período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013.

Eventos adversos	Tratamentos (n)					
	I	II	III	IV	V	VI
Hipotireoidismo	02	-	-	-	-	-
I.T.U.*	04	-	01	01	-	-
H.B.P.*	01	-	-	-	-	-
Parotidite	-	-	01	-	-	-
Osteoporose	-	-	-	01	-	-
Pneumonia	01	-	-	01	-	-
D.D.C.*	-	-	-	-	01	-
Celulite infectada	-	-	01	-	-	-
Procedimento cirúrgico	-	-	01	01	-	-
IVAS	03	-	-	-	01	-
Tumor de partes moles	01	-	-	-	-	-
Artrite séptica	-	-	-	01	-	-
Hepatite medicamentosa	-	-	-	-	-	01
Infecção dentária	01	-	-	-	-	-
N.R.I.*	-	-	01	-	-	-
Hepatite C	01	-	-	-	-	-
I.C.C.*	-	01	-	-	-	-
Anemia severa	-	-	-	-	01	-
Reação infusional	01	-	-	-	-	-
Infecção de pele	-	-	-	01	-	-
Mioma Uterino	01	-	-	-	-	-
Erisipela	01	-	-	-	-	-
Tb latente	01	-	-	-	-	-
Septicemia	-	-	-	01	-	-

* I.T.U. – Infecção do trato urinário; H.B.P. – hiperplasia benigna de próstata; D.D.C. – doença diverticular dos códons; N.R.I. – nódulo reumatóide infectado; I.C.C. – Insuficiência cardíaca congestiva.

Figura 6 – Distribuição da classificação dos eventos adversos dos pacientes com AR registrados no BiobadaBrasil NHU/UFMS, no período de 2010-2012. Campo Grande, MS, 2013. N=62.



6. DISCUSSÃO

6.1. Perfil demográfico dos 62 pacientes com artrite reumatóide que constam no registro BiobadaBrasil, e tempo de doença a partir do diagnóstico.

Neste estudo os dados epidemiológicos apresentados estão de acordo com a literatura. A média de idade encontrada nos pacientes de artrite reumatóide foi de 49 anos, estando dentro dos parâmetros de incidência de faixa etária, que se inicia a partir da quarta ou quinta década de vida (TEHLIRIAN, BATHON, 2008; PEREIRA *et al.* 2012). Outros estudos de caráter nacional e internacional também vão de acordo com a faixa etária encontrada (LOUZADA-JUNIOR *et al.* 2007; FAUTREL *et al.* 2012).

A prevalência foi maior no sexo feminino em relação ao masculino na proporção de 6,5 para 1 masculino, sendo um pouco acima dos dados na literatura (3:1) (VERTHELY, 2006). Estudos na população brasileira com AR demonstram proporções mulher/homem mais elevadas em relação à literatura internacional (7.3:1 a 9:1), o que provavelmente se deve à grande miscigenação da população estudada (SILVA *et al.* 2006; MOTA *et al.* 2009).

Embora as diferenças de gênero não sejam tão relevantes à medida que aumenta a faixa etária (BERTOLO *et al.* 2007; YURDAKUL, 2006). O estudo de Silva *et al.* (2006) mostrou um tempo médio de doença e de diagnóstico similar ao encontrado em nosso estudo.

6.2. Comorbidades associadas à artrite reumatóide, dos 62 pacientes do registro BiobadaBrasil, atendidos no HU/UFMS, no período de 2010 à 2012.

Indivíduos com diagnóstico de AR têm maior chance de apresentar outras doenças associadas. Sendo a hipertensão arterial sistólica (HAS) um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares em pacientes com AR (PEREIRA *et al.* 2012). Nesta pesquisa a HAS foi encontrada em 50% dos pacientes com AR, tendo uma alta prevalência em relação aos 30% da população geral (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010), corroborando com outros estudos com frequência alta de hipertensão em suas amostras (GONZALEZ *et al.* 2008; PANOULAS *et al.* 2007).

Pode-se relacionar a alta frequência de HAS na AR, devido aos fatores de risco, como obesidade, sedentarismo e o tratamento da AR, devido ao prolongado uso de glicocorticoide em doses superiores a 7,5 mg/dia, porém outras drogas como as DMCD sintética e a atividade inflamatória sistêmica também podem contribuir para o aumento dos níveis pressóricos (PEREIRA *et al.* 2012).

Encontrou-se 9,7% de pacientes com diabetes mellitus (DM), sendo próximo ao valor da população geral de 7,6% (NETTO, 2006). Existem poucos estudos na literatura que relacionam o risco de DM com a artrite reumatóide, porém o uso de corticoides pode influenciar de forma negativa na sensibilidade a insulina em pacientes com AR (MOURA *et al.* 2012).

O hipotireoidismo esteve associado em 4,8% dos pacientes com AR, sendo próximo ao descrito na população geral, que varia de 1% e 5% acima dos 60 anos. Ruggeri e colaboradores (2002) constataram que, em doenças reumáticas como síndrome de Sjögren primária e artrite reumatóide, a prevalência de auto anticorpos de tireoide foi encontrada em maior porcentagem do que na própria doença tireoidiana.

A dislipidemia foi encontrada em 9,7% dos pacientes. Sendo abaixo do encontrado na população geral, que descrevem índices de dislipidemia de 35,2% (SOUZA, 2003). O aparecimento desta comorbidades pode preceder o início das manifestações articulares da doença e pode estar relacionado a alterações inflamatórias secundárias à doença (PEREIRA *et al.* 2012).

A fibromialgia foi encontrada em 14,5% dos pacientes, sendo considerada como diagnóstico diferencial da AR. Identificada em aproximadamente 25% destes pacientes, tendo prevalência de 2% na população geral (PROVENZA, 2004). Esta síndrome que é de natureza crônica e fisiopatologia complexa tem na dor musculoesquelética o seu principal sintoma, provocando impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. Cerca de 25% a 50% destes pacientes apresentam distúrbios psiquiátricos, como a depressão, que dificultam a melhora clínica (PROVENZA, 2004).

Encontrou-se uma amostra de aproximadamente 11,3% dos pacientes com osteoporose e 9,7% com osteopenia. Ao somar as duas comorbidades, encontramos 21% dos pacientes com osteopenia e osteoporose. O que é similar ao encontrado por Moura *et al.* (2012) 21,8% de pacientes com osteopenia e osteoporose. Segundo Forsblad D'Elia e colaboradores (2003) a osteoporose pode ser encontrada em mais da metade dos pacientes portadores de AR.

Vis *et al.* (2011) encontrou, duas vezes mais a taxa de incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais em pacientes com AR, comparados com a população geral.

É sabido que a patogênese da AR explica este desequilíbrio entre a produção e reabsorção óssea, devido a atividade da doença ser o maior determinante de perda de massa óssea. Além disso, o uso prolongado de corticoides no tratamento e o sedentarismo podem contribuir para o surgimento desta comorbidade (Vis *et al.* 2011; PEREIRA *et al.* 2012).

Aproximadamente 3,2% dos pacientes com AR apresentaram doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). No estudo ATALAT (Associação Latino-Americana de Tórax), na cidade de São Paulo a prevalência de DPOC varia de 6 a 15,8% da população geral (GUZMÁN, 2001). Nannini e colaboradores (2013), em seu estudo de base populacional, encontraram um risco de desenvolver doença

pulmonar obstrutiva em 1,54 pacientes com AR, sendo significativamente maior do que em indivíduos sem AR.

A DPOC se caracteriza por obstrução crônica do fluxo aéreo e cuja causa primária é o tabagismo, devido uma resposta inflamatória à inalação de partículas e/ou gases tóxico, aumenta o numero de células inflamatórias, que resultam em uma produção anormal de citocinas pró inflamatórias, e o desequilíbrio de radicais livres e a capacidade antioxidante (DOURADO *et al.* 2006).

Atualmente não há evidencias de associação entre genes comum de risco compartilhados entre as duas doenças. Tem sido pesquisado que a lesão pulmonar pode predispor ao desenvolvimento da AR (DEMORUELLE *et al.* 2012). Embora um estudo de base populacional não revelam um maior risco de AR, em pacientes com DPOC estabelecida (BERGSTROM *et al.* 2011).

Em relação a depressão grave, encontrou-se 1,6%, o que é abaixo do encontrado na população com AR que tem prevalência de depressão e ansiedade, variando de 13 a 47% (VELASQUEZ *et al.* 2002). Costa *et al.* (2008), encontrou uma prevalência de pacientes com depressão e ansiedade de 33,7% Este percentual elevado em outros estudos pode-se atribuir provavelmente à variedade das populações estudadas e ao uso de diferentes questionários para a determinação da presença de sintomas depressivos ou ansiosos.

O tabagismo foi encontrado em 16,1% dos pacientes, neste estudo. Mota *et al.* 2010, em sua pesquisa com 65 pacientes com AR, encontrou um valor de 10,76% de tabagistas. Kenneth *et al.* (1997) em um estudo com 336 pacientes com AR, encontraram uma prevalência de 11,6% tabagistas.

O tabagismo é considerado como fator ambiental de risco importante, sendo associado a uma AR mais erosiva e com mais nódulos reumatóides (CARVALHO, LANNA, BÉRTOLO, 2008; SKARE *et al.* 2011). Além de ser identificado como fator predisponente para doença pulmonar na AR (DAWSON *et al.* 2001; TURESSON, JACOBSSON, 2004; ALAMANOS, DROSOS, 2005; SKARE *et al.* 2011).

O entendimento e o manejo adequado das comorbidades associadas nos pacientes com AR é fundamental, já que essas doenças contribuem para o risco aumentado de mortalidade (PEREIRA *et al.* 2012).

6.3. Pacientes com AR que apresentaram deformidades articulares e manifestações extra-articulares que constavam no registro BiobadaBrasil

Já é conhecida a presença de deformidades periféricas e manifestações extra-articulares em pacientes com AR, em nosso estudo foi encontrado 74,3%, dessas alterações.

No que diz respeito às deformidades periféricas, foram encontrados aproximadamente 27,4%, Sokka e colaboradores (2000) encontraram, 30% dos pacientes com erosões ósseas no primeiro ano de doença, e 10% dos pacientes desenvolvem limitação funcional grave nos primeiros dois anos.

A prevalência de manifestações extra-articulares neste estudo foi de 46,9%, similar ao estudo de Moura e colaboradores (2012), e semelhante a outro estudo internacional de Turesson e Jacobsson (2004) que encontraram em seu estudo prospectivo de uma coorte, 46% destas manifestações. Já em outro estudo brasileiro no estado de São Paulo foi encontrado 23,3%, de manifestações extra-articulares, sendo abaixo do encontrado neste estudo.

Entre as manifestações extra-articulares, o nódulo reumatóide é uma das mais comuns, acometendo cerca de 25% dos pacientes com artrite reumatóide, em nosso estudo encontramos um valor aproximado de 19,4% (SAYAH, JOSEPH, 2005). O estudo de Moura e colaboradores (2012) encontraram 21% de nódulos reumatóides, já Louzada-Junior e colaboradores (2007) encontraram 29%, Skare *et al.* (2011) obtiveram um valor um pouco abaixo de 16,1%. Sendo percentuais aproximados, estando relacionados com o mau prognóstico da doença.

A síndrome de Sjögren secundária, foi à manifestação autoimune mais prevalente, com 19,4%, a prevalência de síndrome de Sjögren na literatura varia de 11 a 13% (BRON, 1998). O estudo de Louzada-Junior e colaboradores (2007), descreveram 28% desta síndrome em sua amostra. Turesson *et al.* (2003) encontraram 11,4%, já Moura *et al.* (2012) relataram a síndrome em 18,3% dos pacientes. Estes dados percentuais estão próximos ao encontrado neste estudo, embora a síndrome de Sjögren ainda encontre dificuldades na sua padronização de critérios diagnósticos, e sua prevalência real é controversa.

Existe também uma prevalência dessa síndrome no sexo feminino, sendo sugerida que hormônios, como estrógeno podem influenciar a desenvolver sintomas dessa síndrome ocular, visto que 96% da população afetada pela forma primária do Sjögren é mulher (PILLEMER *et al.* 2001).

O pulmão reumatóide foi encontrado em 9,7% dos pacientes. Esse valor é aproximado ao encontrado na literatura (10%-20%). No estudo de Louzada-Junior e colaboradores encontraram uma prevalência de 15%, Skare *et al.* (2011) estudaram a detecção radiológica de comprometimento pulmonar pela AR em 71 pacientes, a prevalência de achados tomográficos foi de 55%. Moura *et al.* (2012) tiveram uma frequência similar de 54,2% de manifestações pulmonares.

Embora, padrões distintos de doenças pulmonares se associam com prognóstico diverso, história de tabagismo, ou com o uso de drogas potencialmente tóxicas ao pulmão como, o metotrexato, elementos de risco previamente descritos, pode ser justificada, mas a doença associada a AR é mais comum (MARTINEZ, 2011).

A vasculite foi encontrada em, 1,6%, dos pacientes com artrite reumatóide, valor aproximado ao encontrado por Kahn *et al.* (1995) 1% e Calgüneri *et al.* (2007) 1,3% dos pacientes com AR apresentaram vasculite. No estudo de Abreu e colaboradores (2000) encontraram uma prevalência de 3% de vasculite em pacientes com AR.

A vasculite reumatoide é observada principalmente em pacientes com títulos elevados de fator reumatóide, quase sempre sem relação com a atividade da doença articular, afeta tipicamente pequenos e médios vasos. Possui uma morbidade significativa, devido ao dano causado pela doença. (RANTALAIHO *et al.* 2011).

6.4. Frequência de auto anticorpos

O FR é um dos primeiros auto anticorpos a serem encontrados na literatura médica, sendo o fator reumatóide o mais estudado até hoje. Observa-se o FR positivo em cerca de 40% dos indivíduos sadios com mais de 60 anos (BERTOLO *et. Al.* 2007).

A frequência de teste positivo para Fator Reumatoide (níveis acima de 20 UI/ml) foi de 83,3% dos pacientes que tinham registro do exame no prontuário médico, sendo próximo ao reportado na literatura. Silva *et al.* (2006) obtiveram frequência pouco superior para FR de 91% em 100 pacientes com AR no Maranhão, já Mota *et al.* (2009) evidenciou em apenas 50% o fator reumatóide em pacientes com AR de Brasília. Moura *et al.* Encontrou FR positivo em 69,2%.

As diferenças observadas nos diferentes estudos, da frequência na positividade do fator reumatóide, podem estar relacionadas com as diferentes formas de apresentação clínicas da doença, nas populações estudadas e também pela falta de padronização dos métodos laboratoriais para sua detecção.

Nos testes estatísticos não foram encontradas diferenças significativas, ao correlacionar FR com deformidades periféricas e manifestações extra-articulares. Porém dos 40 pacientes que tinham FR positivo 77,5% (31) apresentaram deformidades articulares e/ou manifestações extra-articulares.

Os anticorpos anti-CCP vêm sendo cada vez mais utilizados na prática clínica, devido sua elevada especificidade. Trouxe inúmeros acréscimos para o diagnóstico e mau prognóstico da AR (LEE, BECK, HALL, 2008).

Entre os pacientes que tinham registro de anti-CCP, 75,8% evidenciaram frequência de positividade para este auto anticorpo. Silva *et al.* (2006), encontrou 68% para o anti-CCP. Moura *et al.* dos 62 pacientes que tinham registro de teste sorológico para anti-CCP 77% mostraram positividade. Pinheiro e colaboradores (2003) encontraram uma sensibilidade de 80%, associada à severidade da doença. Ambos os estudos encontraram resultados similares ao nosso, sendo o anti-CCP significativamente associado a alguns parâmetros de atividade e gravidade da artrite reumatóide (SAMANCI *et al.* 2005).

No presente estudo não foi encontrado diferenças estatísticas significativas entre anti-CCP e deformidades periféricas e manifestações extra-articulares. No entanto, dos 22 pacientes que apresentaram anti-CCP positivo, 72,7% (16) apresentaram deformidades articulares e/ou manifestações extra-articulares.

Entre os pacientes que tinham registro no prontuário, 27,8% apresentaram FAN positivo. Moura *et al.* (2012) encontraram FAN positivo em 27,1% dos pacientes de sua amostra, percentagem muito próximo ao de nosso estudo. O estudo de Beckhäuser *et al.* (2005), com uma amostra de 113 pacientes com AR, encontraram uma prevalência de FAN positivo em 21,24%.

Na literatura associam a positividade para FAN em pacientes com risco maior para o desenvolvimento de manifestações extra-articulares tais como nódulos reumatóides (YOUNG, KODURI, 2007).

Neste estudo não foram encontradas diferenças estatísticas significativas ao correlacionarmos FAN com deformidades periféricas e manifestações extra-articulares. No entanto dos 10 pacientes que apresentaram FAN positivo, 70% (7) desenvolveram deformidades articulares e/ou manifestações extra-articulares.

6.5. Frequência de PPD reator nos pacientes que realizaram triagem para tuberculose

Entre os pacientes portadores de AR selecionados neste estudo, 35 pacientes realizaram triagem para tuberculose antes de iniciarem o uso de terapia biológica. A prevalência de PPD reator foi de 14,3% neste estudo. No estudo de Callado e colaboradores a prevalência de PPD reator prévia ao uso de biológico foi de 13,4%, sendo um valor próximo ao encontrado em nosso estudo (Callado *et al.* 2011). No Brasil não existe uma faixa de frequência para PPD reagente na população, estima-se uma prevalência de PPD reator superior a 33% apontados pela OMS.

A prevalência de Infecção de Tuberculose Latente encontrada nesse grupo de pacientes mostrou ser menor do que aquelas descritas em inquéritos epidemiológicos nacionais em populações sem doença reumática, porém muito próximo aos resultados obtidos por estudos similares (FONSECA *et al.* 2006).

No estudo francês observacional pelo registro RATIO, foram avaliados todos os indivíduos tratados com anti-TNF (57.711), por três anos. Durante este período houve 69 casos de tuberculose, sendo muito maior nos indivíduos tratados com infliximab ou adalimumab, do que naqueles que receberam etanercept. Todos os pacientes foram rastreados para a infecção antes de iniciarem o tratamento (ASKLING e DIXON. 2008)

Estima-se que 50 milhões de brasileiros estejam infectados pelo bacilo da tuberculose (DATASUS, 2009). Destes aproximadamente 5% dos indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* desenvolverão tuberculose ativa nos dois primeiros anos após a infecção (SILVA *et al.* 2010). Em Mato Grosso do Sul a incidência da doença em 2010 foi de 32,7/100.000 habitantes (CUNHA, 2011).

6.6. Tratamentos realizados nos 62 pacientes com AR.

Entre as terapias utilizadas para o tratamento de AR, 56,5 %, realizaram tratamento com DMCD biológica e 43,5% com DMCD sintética.

Em nosso estudo o infliximab foi o anti-TNF mais usado com 62,9% dos pacientes. No estudo multicêntrico BiobadaBrasil, em seu último relatório de 06/2013, o infliximab apareceu no topo dos tratamentos com DMCD biológica, obtendo um percentual de 26,1% do total de pacientes do registro (TITTON *et al.* 2013). Dos pacientes com artrite reumatóide, no estudo de Titton (2011) o infliximab foi usado por 37% dos pacientes. É importante ressaltar que, no Brasil, o infliximab foi o primeiro biológico a ser comercializado (em 2000) e o primeiro a ser indicado para o tratamento de AR pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS em 2002) (TITTON *et al.* 2011).

O uso como monoterapia foi superior ao placebo na maioria dos estudos, mas o desenvolvimento de anticorpos anti infliximab levou seu uso em combinação com metotrexato que suprime a formação desses anticorpos contra infliximab (ABREU *et al.* 2000). Quando houver contraindicação ao metotrexato, pode ser associado com leflunomida ou azatioprina, (MARCHESONI *et al.* 2009; BERTOLO *et al.* 2007).

Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, foram observados a aceitação de infliximab e MTX em AR precoce obtendo resultados promissores. Portanto a empregabilidade da terapia medicamentosa pode acontecer no início da doença para que o paciente possa ter uma qualidade de vida melhor consequentemente reduzindo o custo da doença (SMOLEN *et al.* 2006).

O adalimumab foi o segundo anti-TNF mais usado em nosso estudo, com 28,6% dos pacientes. No estudo BiobadaBrasil em seu último relatório o adalimumab foi usado por 25,34% dos pacientes, sendo um percentual próximo ao de nosso estudo.

No estudo de Titton e colaboradores (2011), ao selecionar o uso da terapêutica biológica de acordo com o diagnóstico, o adalimumab foi usado por 31% dos pacientes com artrite reumatóide.

Na prática clínica, o adalimumab foi eficaz e bem tolerada em doentes com AR. Em estudos comparativos, o adalimumab foi mais eficaz que o placebo em pacientes com doença em atividade recebendo metotrexate. Podendo ser usado em monoterapia ou em combinação com MTX ou outras DMCD sintética (BOMBARDIERI, *et al.* 2007).

Neste estudo o tratamento com etanercept foi realizado em 25,7% dos pacientes com artrite reumatóide. No relatório do estudo BiobadaBrasil (2013) o etanercept também aparece em terceiro lugar dos anti-TNF, com um percentual de 20,38% dos pacientes.

No estudo de Titton *et al.* (2011), ao selecionar o uso da terapêutica biológica de acordo com o diagnóstico de artrite reumatóide, o etanercept foi utilizado por 15% dos pacientes.

No estudo de Van Der Heijde *et al.* (2005), denominado TEMPO, com duração de 2 anos, 74,2% dos pacientes com AR tratados com etanercept e MTX não evidenciaram progressão das lesões articulares. A análise dos critérios DAS 28 demonstraram resultados favoráveis (VAN DER HEIJDE *et al.* 2005; KUKAR *et al.* 2009).

A eficácia e segurança, pós-comercialização, com duração de 5 anos, tem sido demonstrado em monoterapia com etanercept, aos que não responderam aos DMCD sintéticas, a relação risco benefício é favorável (MORELAND *et al.* 2002).

Neste estudo o rituximab foi usado por 22,9% dos pacientes com artrite reumatóide. No último relatório do estudo BiobadaBrasil (2013) o rituximab apresentou um percentual de uso mais baixo ao de nosso estudo com 5,14% dos pacientes (TITTON *et al.* 2013).

No estudo Titton *et al.* (2011), ao selecionar o uso da terapêutica biológica de acordo com o diagnóstico de artrite reumatóide, o rituximab foi usado por apenas 6%

dos pacientes. Sendo um valor abaixo, quando comparado ao percentual de nosso estudo.

Keystone *et al.* (2009) em seu estudo randomizado para receber rituximab ou placebo, associado ao MTX, foram incluídos 517 pacientes por 56 semanas, com tratamento de rituximab após resposta inadequada a um anti-TNF ou ao MTX. Foi avaliado a deterioração articular, concluindo que o tratamento com rituximab leva a significativa redução da progressão da lesão articular em comparação ao grupo placebo.

Finckh *et al.* (2007) encontraram dados semelhantes numa população que apresentou falha a um ou mais anti-TNF, fazendo o rituximab uma importante alternativa, após falha de inibidor de TNF.

No Brasil o RTX, foi inicialmente aprovado para o tratamento de linfomas não Hodgkin de células B CD20 positiva. Em 2006 teve aprovação concedida para o tratamento da AR em combinação com MTX, para pacientes não responsivos à terapêutica com agentes anti-TNF.

Neste estudo o tocilizumab foi usado por 8,6% dos pacientes com AR. No estudo BiobadaBrasil (2013) o uso deste medicamento foi de 2,99% dos pacientes. Tilton *et al.* (2011) obteve um percentual de uso deste tratamento em 4% dos pacientes com artrite reumatóide, sendo abaixo do encontrado em nosso estudo.

No estudo AMBITION realizado por Jones e colaboradores (2009), foram incluídos 673 pacientes com AR ativa, durante 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança do tocilizumab. O estudo concluiu que o tocilizumab tem rápida melhoria dos sinais e sintomas da AR e uma favorável relação risco-benefício (JONES *et al.* 2009).

Hayata e Bazilio (2011) realizaram uma análise observacional de 27 pacientes com artrite reumatóide em tratamento com tocilizumab na prática diária, constataram que o tocilizumab promove uma rápida melhora nos parâmetros laboratoriais de

inflamação e melhora clínica, seu uso precoce na falha do DMCD sintética parece ter uma resposta melhor do que quando indicado somente após a falha do anti-TNF.

Estes resultados indicam que o bloqueio específico da IL-6 é um meio muito eficaz e promissor na redução da atividade da AR. Sendo o tocilizumab geralmente bem tolerado com um perfil de segurança semelhante ao de outros fármacos biológicos e terapias imunossupressoras.

Estudos diversos provaram que a terapêutica biológica tem a capacidade de reduzir de forma significativa e sustentada os sinais e sintomas da AR e inibir a progressão radiológica, fornecendo uma melhoria no estado funcional, promovendo uma melhor qualidade de vida e da produtividade destes pacientes.

Entre as DMCD sintéticas, foram encontrados 100% dos pacientes realizando tratamento com metotrexato, sendo o medicamento mais usado para o tratamento da AR.

No estudo de Louzada-Junior e colaboradores (2007), o metotrexato também foi o tratamento mais usado para AR, com 89% dos pacientes, sendo um valor aproximado ao encontrado em nosso estudo.

Estudos observacionais de WOLFE, HAWLEY, CATHEY. (1990) e SUAREZ-ALMAZOR, *et al.* (1995) referem ser o metotrexato a droga mais bem tolerada das DMCD.

No que diz respeito aos glicocorticoides, foram encontrados em 74,1% dos pacientes utilizando este tratamento. Louzada-Junior e colaboradores (2007) encontraram em seu estudo de 1.334 pacientes com AR, 71%, em uso de corticosteroides, por via oral. Sendo um valor muito próximo ao encontrado em nosso estudo.

O efeito mais conhecido e esperado dos corticoides na AR é a melhora do processo inflamatório e da dor. Sendo recomendado utilizar em associação com

drogas modificadoras do curso da doença (VAN EVERDINGEN *et al.* 2002; SMOLEN *et al.* 2011).

A leflunomida foi utilizada por 37% dos pacientes neste estudo. No estudo BiobadaBrasil em seu relatório de 2013 a leflunomida foi usada por 26,86% dos pacientes com AR.

Em um estudo multicêntrico prospectivo, aberto, não intervencional com 308 pacientes com AR precoce (definida como < 1 ano) tratado com LEF, 25% alcançou remissão com DAS28 na semana 24 (KELLNER, BORNHOLDT, HEIN. 2010).

Estudos recentes sugerem ser a leflunomida comparável ao metotrexato, tanto em monoterapia como em combinação com terapia biológica. O uso de leflunomida exige acompanhamento com testes de função hepática para controle de toxicidade.

6.7. Principais motivos de troca de DMCD biológica.

Neste estudo, foi encontrada uma frequência de 57,1% dos pacientes de AR que necessitaram realizar pelo menos uma troca de agente biológico. Sendo uma frequência mais elevada que a relatada por outros estudos, nos quais 25%-40% dos pacientes interrompem o tratamento no primeiro ano por ineficácia ou por evento adverso (GOMEZ-REINO, CARMONA, 2006; MARCHESONI *et al.* 2009).

Soares e colaboradores (2012), em seu estudo com 37 pacientes de AR, 39,4% destes realizaram a estratégia de troca terapêutica. Ele ressalta que o tempo de doença e a elevada prevalência de indivíduos com doença erosiva, embora com moderada incapacidade física, caracterizaram sua coorte; sendo que esses aspectos podem explicar a maior prevalência de troca.

Do total de trocas 31,4% dos pacientes, realizaram a troca por apresentar falha terapêutica. Marchesoni *et al.* (2009), encontrou um percentual de 44,4% dos

pacientes que interromperam o tratamento por apresentaram ineficácia. No estudo BiobadaBrasil a frequência de ineficácia ou falha terapêutica, ocorreu em 49,86% dos pacientes, sendo uma frequência aproximada a encontrada em nosso estudo (TITTON *et al.* 2013).

Os eventos adversos foram responsáveis por 17,4% das trocas. Soares e colaboradores (2012) obtiveram 40,5% (n=15) dos motivos de troca por eventos adversos, sendo muito acima do encontrado em nosso estudo. Marchesoni e colaboradores (2009), em seu estudo de coorte de registros de pacientes em uso de terapia anti-TNF-alfa, observaram que dos 1.064 indivíduos avaliados, 47,9% dos pacientes realizaram troca por evento adverso. No estudo BiobadaBrasil com 1602 pacientes, os eventos adversos foram responsáveis por 28,9% das trocas, sendo observado um valor mais próximo ao encontrado em nosso estudo (TITTON *et al.* 2013).

Ao classificarmos as trocas, encontramos 8,5% relacionados a outros motivos de troca, como por exemplo, a falta de aquisição, que é um motivo não incomum, devido este tratamento ser de auto custo e não ser disponibilizado para todos os pacientes. Assuntos relacionados a acesso a medicamento e impedimentos governamentais ou judiciais são razões primárias para interrupção da terapia biológica. O BiobadaBrasil encontrou 13,56% de troca por outro, sendo similar ao encontrado em nosso estudo. (TITTON *et al.* 2013).

A Sociedade Britânica de Reumatologia preconiza que, após três meses de tratamento com anticitocinas, se o paciente não apresenta resposta favorável, é suspenso seu uso e mudado o tratamento (BRENNAN *et al.*, 2004).

A Sociedade Brasileira de Reumatologia determina que a escolha da sequencia de troca do tratamento a ser empregado fica a critério médico, dependendo de particularidades de cada caso. Recomendando um período mínimo de três meses e máximo de seis meses de avaliação clínica para realizar a troca de esquema terapêutico (mudança entre DMCD biológicas) (MOTA *et al.* 2012).

Alguns pacientes não respondem, ou respondem apenas parcialmente, aos bloqueadores do anti-TNF-alfa. Pacientes que inicialmente responderam podem perder eficácia ao longo do tempo ou apresentar eventos adversos (EA), com necessidade de novas estratégias terapêuticas, sendo necessário realizar troca terapêutica (SOARES *et al.* 2012).

6.8. Eventos adversos (EA)

Em nosso estudo, foram relatados eventos adversos em 58,1% dos pacientes com AR. No estudo multicêntrico BiobadaBrasil a frequência de eventos adversos foi de 68,54%. Destacando os EA relacionados à infecção com 48% do total de pacientes.

Entre as DMCD sintéticas, 1,6% dos pacientes com AR, apresentaram hepatite medicamentosa como EA, sendo causada pelo uso de metotrexato. Pode-se justificar o baixo índice de eventos adversos em uso de DMCD sintética devido o estudo BiobadaBrasil ter enfoque nos EA em uso de DMCD biológica.

Neste estudo, os eventos adversos mais encontrados em uso de DMCD biológica, foram os infecciosos com 29%. Dos infecciosos 19,4% foram de anti-TNF, 8,1% de anticorpo contra o linfócito CD20+, e 1,6 anticorpo que se liga ao receptor de IL-6. Títton teve uma frequência maior que 23%.

Como é sabido, o TNF α é uma molécula chave do sistema imunitário. A sua supressão leva a perda de proteção humoral, com potencial aumento da incidência de infecções (TRACEY *et al.* 2007). No entanto essa maior taxa de infecção pode estar relacionada ao uso concomitante de outros imunossupressores, comorbidades associadas, o uso de corticosteroides e atividade da doença (LEOMBRUNO, EINARSON, KEYSTONE. 2009).

Entre as infecções a mais frequente foi a ITU com 9,6%, e as IVAS foram encontradas em 6,4% dos pacientes, sendo um valor baixo em relação ao BiobadaBrasil que relata um percentual de 21,94% para as ITU, e 14,19% das IVAS.

Entre os eventos adversos encontramos um percentual de 32,3% de eventos considerados graves, sendo aqueles que levaram o paciente a internação hospitalar ou que ofereceram risco a vida do mesmo. No estudo BiobadaBrasil, em seu relatório de 2013, os EA graves foram descritos em 22,46% dos pacientes, sendo um numero próximo ao encontrado em nosso estudo.

De acordo com registro inglês de pacientes com AR em uso de biológicos, as chances de infecção estão aumentadas principalmente nos primeiros meses e no primeiro ano de uso.

Os EA considerados não graves foram encontrados em 24,2%. No relatório do BiobadaBrasil 2013 os EA não graves foram descritos por 76,10% dos pacientes, sendo um numero superior ao encontrado em nosso estudo, mas podemos atribuir este valor ao maior numero de coorte de pacientes.

Entre os EA descritos, 1,6% foi fatal por sepse. O que pode ser afirmado é que a morte desta paciente pode ou não estar relacionada ao uso da terapia biológica. No estudo BiobadaBrasil, a frequência de EA fatal foi de 1,44%, sendo um numero similar ao encontrado em nosso estudo.

Pacientes com AR precoce (diagnostico menor de três anos) tem melhor resposta a terapêutica com MTX e Infliximab do que pacientes com AR avançada. Pacientes com AR avançada abandonam o tratamento devido aos muitos efeitos adversos causados principalmente pelo infliximab.

A fase de maior risco de infecção associada à terapêutica biológica surge nos meses imediatamente após o inicio da terapia. Para um diagnóstico adequado de eventuais infecções, é essencial o acompanhamento deste paciente, avaliação das

manifestações clínicas, seguidas de exames complementares de diagnóstico (VASSILOPOULOS, CALABRESE, 2007).

O Rituximab, Abatacept e o Anakinra, são dirigidos a outros componentes da cascata inflamatória que não o $TNF\alpha$. Estudos como o de Askling e Bongartz (2008), demonstraram que estes fármacos biológicos não estão associados a um aumento significativo de risco de infecções graves, contudo, o risco está aumentado se os pacientes tiverem comorbidades associadas.

7. CONCLUSÕES

A prevalência do sexo feminino foi notoriamente maior (6,5:1), do que a do masculino neste estudo.

Os pacientes portadores de artrite reumatóide apresentaram a HAS como a comorbidades associada mais frequente (50%).

Foi encontrado 27,4% de deformidades articulares e 46,9% de manifestações extra-articulares, não havendo correlação estatística com a presença de auto anticorpos.

A síndrome de Sjögren 2º e a presença de nódulo reumatóide, foram às manifestações extra-articulares mais frequentes (19,4%).

O resultado positivo de ambos os testes respectivamente foram: FR (83,3%), anti CCP (75,8%) e FAN (27,7%). Entre os auto anticorpos estudados o FR e o anti CCP, dado alta positividade, se mostraram como excelente marcador laboratorial da AR.

A infecção por tuberculose latente foi relativamente baixa (14,3%), na população estudada, em relação a estudos epidemiológicos nacionais sem doença reumática.

O infliximab foi a DMCD biológica mais utilizada e a que apresentou maior índice de troca terapêutica por ineficácia.

A hepatite medicamentosa foi o único evento adverso relatado pelo uso de DMCD sintética (MTX).

As DMCD biológicas tiveram maior numero de eventos adversos (56,5%) comparados com as sintéticas (1,6%), sendo a infecção a principal causa (29%).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABREU, T. T. PANARRA, A. FERREIRA, A. SOROMENHO, F. VAZ RISCADO, M. Artrite Reumatóide: manifestações extra-articulares, caracterização imunológica e utilização de metotrexato. Medicina interna vol. 7, N.3, 2000.

ACADEMIA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Informes sobre reumatologia para população. Acesso em 10 nov.2010. Disponível em: <http://www.academiareumatol.com.br/informes.htm>

AKEN, J. V. DONGEN, H. V. CESSIE, S. L. ALLAART, C. F. BREEDVELD, F. C. HUIZINGA, T. W. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. Ann Rheum Dis. 2006; 65(1):20-5.

ALAMANOS, Y. DROSOS, A. A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews 4 (2005) 130– 136.

ALBANI, S. CARSON, D. A. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: KOOPMAN, W. J. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. 13 ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 1997, p. 979-92.

ALESSANDRI, C. *et al.* Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF alpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. Ann Rheum Dis. v. 63, n. 10, p. 1218 – 22, 2004.

ALETAHA, D. SMOLEN, J. S. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 23(Suppl 39): S100-8, 2005.

ALETAHA, D. *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. Arthritis Rheum, v. 62, n. 9, p. 2569-81, 2010.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Pós-Comercialização Pós-Uso / Farmacovigilância / Assunto de Interesse / Glossário. Ministério da Saúde. 2008 Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Glossario>. Acesso em ago. 2010.

ARRUDA, S. C. *et al.* Advances and challenges of nursing in the scientific production on psorias. Rev Bras Enferm, Brasília 2010 mar-abr 63(2): 264-73

ASAGA, H. YAMADA, M. SENSU, T. Selective deimination of vimentin in alclium ionophore-induced apoptosis of mouse peritoneal macrophages. Biochem Biophys Res Commun 1998; 243: 641-6.

ASKLING, J. BONGARTZ, T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid

arthritis., *Curr Opin Rheumatol.* 2008, 20:334–339

ASKLING, J. DIXON, W. The safety of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol.* 2008, pp- 20:138–144.

BAETEN, D. PEENE, I. UNION, A. SEBBAG, M. SERRE, G. VEYS, E. M. *et al.* Specific presence of intracellular citrullinate proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance of to antifilaggrin antibodies. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2218-62.

BALANDRAUD, N. ROUDIER, J. ROUDIER, C. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Auto immun Rev* 2004;3(5):362-7.

BECKHÄUSER, A. P. *et al.* Positividade de fator anti nuclear em pacientes portadores de artrite reumatóide e sua correlação com achados clínicos. *Arquivos Catarinense de Medicina* Vol. 34 nº. 1 de 2005.

BERGSTROM, U. JACOBSSON, L. T. NILSSON, J. A. BERGLUND, G. TURESSON, C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2005-13.

BERTOLO, M. B. BRENOL, C. V. SCHAINBERG, C. G. NEUBARTH, F. LIMA, F. A. C. LAURINDO, I. M. SILVEIRA, I. G. PEREIRA, I. A. LOURES, M. A. R. AZEVEDO, M. N. FREITAS, M. V. C. PEDREIRA NETO, M. S. XAVIER, R. M. GIORGI, R. D. N. KOWALSKI, S. C. ANTI, S. M. A. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 151-159, maio/jun. 2007.

BINGHAM, C. O. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Pivotal Cytokines Involved in Bone Degradation and Inflammation *Cytokines*. The Journal of Rheumatology 2002, Volume 29, Supplement 65

BOMBARDIERI, S. *et al.* Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology* 2007;46;1191–1199

BRENNAN, A. *et al.* Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*, v. 43, n. 1, p. 62-72, 2004.

BRON, J. A. The red eye in rheumatoid arthritis. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby; 1998. v.1. S-4. p.16.12-16.14.

BRUNNER, L. S. SUDDARTH, D. S. Histórico e tratamento pacientes com distúrbios reumáticos, *Tratado de enfermagem médico-cirúrgica*. 10ª. Ed: Guanabara Koogan; v 3, p 1699-1718, 2005.

CALGÜNERI, M. URETEN, K. AKI, F. OZTÜRK, M. ONAT, A. ERTENLI, I. KIRAZ, S. *et al.* Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(3):305–8.

CALLADO *et al.* Baixa prevalência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe: estudo comparativo em população amostral do HGF. ARTIGO ORIGINAL Rev Bras Reumatol 2011;51(1):40-52

CARVALHO, P. M. A. LANNA, C. D. C. BÉRTOLO, B. M. Reumatologia: Diagnóstico e tratamento. 3.ed.-Rio de Janeiro: Guanabarra Koogan, 2008.

CECIL, *et al.* Tratado de Medicina Interna. Volume II. 22ª Edição, Editora Elsevier, 2005. pg 1918-1929.

CHOY EH, PANAYI GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2001;344(12):907-16.

COMITÉ CIENTÍFICO DE BIOBADASER: Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. Rev Esp Reumatol 2002;29(6):292-299.

CONSENSO BRASILEIRO DE DOENÇAS REUMÁTICAS: Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. Temas de reumatologia clínica - vol. 10 - nº 1 - março de 2009.

COSTA, A. F. C. BRASIL, M. A. A.PAPI. J. A. AZEVEDO, M. N. L. Depressão, Ansiedade e Atividade de Doença na Artrite Reumatóide. Rev Bras Reumatol, v. 48, n.1, p. 7-11, jan/fev, 2008.

COSTENBADER, K. H.; MANSON, J. E. Do female hormones affect the onset or severity of Rheumatoid Arthritis? Arthritis Rheum., v.59, n. 3, p. 299-301, 2008.

CRONSTEIN, B. How does methotrexate suppress inflammation? Clin Exp Rheumatol 2010; 28(5 Suppl 61):S21–3.

CUNHA, E. A.T. Caracterização Molecular das Cepas de *Mycobacterium tuberculosis* da População Indígena e não Indígena de Mato Grosso do Sul: Tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação de Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da UFMS 2011.

DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. TUBERCULOSE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def>. Acesso em jan. 2010.

DAWSON, J. K. FEWINS, H. E. DESMOND, J. LYNCH, M. P. GRAHAM, D. R. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed BY high resolution computed tomography, chest X Ray and pulmonary function tests. Thorax 2001; 56:622-7.

D'ELIA, H. F. *et al.* Hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis is associated with lower serum levels of soluble IL-6 receptor and higher insulin-like growth factor 1. Arthritis Res Ther., v. 5, n. 4, p. R202-9, 2003.

DELLAVANCE, A. *et al.* 3º Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas. Ver Bras Reumatol., v. 49, n. 2, p. 89-109, 2009.

DEMORUELLE, M. K. WEISMAN, M.H. SIMONIAN, P. L. LYNCH, D. A. SACHS, P. B. PEDRAZA, I. F. *et al.* Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? Arthritis and rheumatism. 2012;64(6):1756-61.

DOURADO, V. Z. TANNI, S. E. VALE, S. A. FAGANELLO, M. M. SANCHEZ, F. F. GODOY, I. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. J Bras Pneumol. 2006;32(2):161-71

FALEIRO, L. R. ARAÚJO, L. H. R. VARAVALLO, M. A. A Terapia Anti-TNF- α na Artrite Reumatóide. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 32, n. 1, p. 77-94, jan./jun. 2011.

FAUTREL, B. COMBE, B. RINCHEVAL, N. DOUGADOS, M. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. Ann Rheum Dis 2012; 71(3):386–9.

FERNANDES, E. A. FERNANDES, A. R. C. KUBOTA, E. S. MITRAUD, S. A. V. CASTRO JUNIOR, M.R. Ultra-sonografia na artrite reumatóide: aplicabilidade e perspectivas. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 48, n. 1, p. 25-30. 2008.

FIKE, D. J. Non-organ-specific autoimmune disease. In: SHEEHAN, C. Clin Immunol, 2 ed. Philadelphia: Lippincott, 1997. p. 283-296.

FINCKH, A. CIUREA, A. BRULHART, L. *et al.* B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. Arthritis Rheum. 2007p.56(5):1417–1423.

FONSECA, J. E. LUCAS, H. CANHÃO, H. DUART, E. R. SANTOS, M. J. VILLARM. *et al.* Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e ativa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do fator de necrose tumoral alfa, Rev Port Pneumol. 2006, pp. XII(5):603-613.

FORSBLAD D'ELIA, H. LARSEN, A. WALTBRAND, E. KVIST, G. MELLSTRÖM, D. SAXNE, T. *et al.* Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalized osteoporosis. Ann Rheum Dis 2003; 62(7):617–23.

FURS, D.E. CUSH, J. KAUFMANN, S. SIEGEL, J. KURTH, R. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents: Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl II):62–63.

GOELDNER, I. *et al.* Artrite reumatoide: uma visão atual. J Bras Patol Med Lab v. 47, n. 5, p. 495-503, outubro 2011.

GOFF, B. Le. BLANCHARD, F. BERTHELOT, J. M. HEYMANN, D. *et al.* Role for interleukin-6 in structural joint damage and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. Société française de rhumatologie Joint Bone Spine 77 (2010) 201–205.

GOMEZ-REINO, J. J. CARMONA, L. BIOBADASER group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. Arthritis Res Ther 2006;8(1):R29.

GONZALEZ, A. MARADI, T. KREMERS, H. CROWSON, C. S. BALLMAN, K. V. ROGER, V. L. JACOBSEN, S. J. *et al.* Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? Ann Rheum Dis 2008; 67(1):64–9.

GOODSON, N. J., FARRAGHER, T. M., SYMMONS, D. P. Rheumatoid factor, smoking, and disease severity: associations with mortality in rheumatoid arthritis. J Rheumatol., v. 35, n. 6, p. 945-9, 2008.

GUTHRIE, K. A. DUGOWSON, C. E. VOIGT, L. F. KOEPESELL, T. D. NELSON, J.L. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum. 2010;62(7):1842-8.

GUZMÁN, M. Grupo de Trabajo de La Asociación Latinoamericana del Tórax (ATALAT). Recomendaciones ALAT sobre exacerbación infecciosa de la EPOC. Arch Bronconeumol 2001; 37:349-357.

HAMILTON, C. D. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. Arthritis Rheum 2003; 48(8):2085-91.

HARRIS, E. D. SCHUR, P. H. MAINI, R. N. Overview of the management of rheumatoid arthritis Acesso em: 5 out. 2010. Disponível em: www.uptodate.com.

HARRISON, T. R. FAUCI, A. S. Medicina Interna. 17.ed. 2v. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2008.

HAYATA, A. L. S. BAZILIO, A. P. Estudo observacional de 27 pacientes com artrite reumatóide acompanhados na clínica privada em uso de tocilizumab: rápida indução de remissão e diferença entre pacientes pós falha ao anti-TNF e falha ao DMARD. Pós EULAR. Ampliando os horizontes no tratamento de artrite reumatóide 2011. Clínica de reumatologia de Osasco.

HIRANO, T. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir. Proceedings of the Japan Academy. Series B. 2010;86(07):717-30.

IOAN-FACSINAY, A. *et al.* Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum*, v. 58, p. 3000-8, 2008.

- JONES, G. SEBBA, A. G. U. J. *et al.* Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study, *Ann Rheum Dis.* 2009.
- KAHN, M. F. PELTIER, A. P. MEYER, O. PIERRE, J. C. *Les maladies systémiques.* Flammarion. Paris 1995.
- KELLNER, H. BORNHOLDT, K. HEIN, G. Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis—results of a prospective non-interventional study. *Clin Rheumatol.* 2010; 29(8):913-20.
- KENNETH, G. SAAGA, G. K. CERHANC, R. J. KOLLURIC, S. OHASHID, K. HUNNINGHAKEB, G. W. ASCHWARTZB, D. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997;56:463-469 doi:10.1136/ard.56.8.463.
- KEYSTONE, E. EMERYP, PETER, F. Y. C. G. *et al.* Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2009, pp.68(2):216–221.
- KEYSTONE, E. C. KAVANAUGH, A. F. SHARP, J. T. TANNENBAUM, H. *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. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50(5):1400-11.
- KLARENBECK, N. B. KERSTENS, P. J. HUIZINGA, T.W. DIJKMANS, B.A. ALLAART, C. F. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. *BMJ* 2010; 341:c6942.
- KLARESKOG, L. WEDREN, S. ALFREDSSON, L. On the origins of complex immune-mediated disease: the example of rheumatoid arthritis. *J Mol Med.*, v. 87, n. 4, p. 357-62, 2009.
- KRAMER, P. R.; KRAMER, S. F.; GUAN, G. 17 beta-estradiol regulates cytokine release through modulation of CD16 expression in monocytes and monocyte derived macrophages. *Arthritis Rheum.*, v. 50, n. 6, p. 1967-75, 2004.
- KUKAR, M. PETRYNA, O. EFTHIMIOU, P. Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Biologics: Targets and Therapy.* Out2009, pp.34438457.
- LACY, C. F. ARMSTRONG L. L. GOLDMAN, M. P. LANCE, L. L. *Medicamentos lexicomp manole – uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde.* 1. ed. Barueri: Manole, 2009.
- LAURINDO, I. M. M. *Artrite Reumatóide in Tratado de Clínica Médica.* Editor Antônio Carlos Lopes São Paulo: Editora Roca Ltda. seção 9, 111:1580-95, 2006.
- LEE, A. N. BECK, C. E. HALL, M. Rheumatoid factor and anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. *Clin Lab Sci.*, v. 21, n. 1, p. 15-8, 2008.

LEOMBRUNO, J. P. EINARSON, T.R. KEYSTONE, E.C. The safety of anti tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(7):1136-45.

LIAO, K. P. ALFREDSSON, L. KARLSON, E. W. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.*, v. 21, n. 3, p. 279- 83, 2009.

LOUZADA-JUNIOR, P. SOUZA, B. D. B. TOLEDO, R. A. CICONELLI, R. M. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47:84–90.

MAJITHIA, V. GERACI, S. A. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *AmJ Med.*, v. 120, n. 11, p. 936 – 9, 2007.

MANGINI, C. E. MELO F.A.F. Artrite Reumatóide, Terapia Imunossupressora e Tuberculose: *Rev Bras Reumatol*, v. 43, n. 6, p. XI-XV, nov./dez., 2003.

MARCHESONI, A. ZACCARA, E. GORLA, R. BAZZANI, C. SARZI-PUTTINI, P. ATZENI, F. *et al.* TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:837-46.

MARQUES, C.D.L. DUARTE, A.L.B.P. CAVALCANTI, F.S. CARVALHO, E.M.F. GOMES, Y.M. Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Latente na Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol*, v. 47, n.6, p. 424-430, nov/dez, 2007.

MARQUES NETO, J. F. GONÇALVES, E. T. BARROS, E. F. O. *et al.* Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol.* 1993;33:167-73.

MARTINEZ, J. A. B. Comprometimento pulmonar na artrite reumatoide. *Julho/agosto 2011 • volume 51 • número 4. Issn: 0482-5004.*

MCINNES, I. B, O'DELL, J. R. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(11):1898–906.

MORELAND, L. W. COHEN, S. FLEISCHMANN, R. M. BAUMGARTNER, S. W. SCHIFF, M. H. BURGE, D. J. Safety and efficacy of up to 5years of etanercept (Enbrel®) therapy in rheumatoid arthritis. Presented at the 3 rd Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2002, Stockholm, Sweden, June 2002.

MOTA, L. M. H. *et al.* Comportamento distinto dos sorotipos do fator reumatoide em avaliação seriada de pacientes com artrite reumatóide inicial. *Rev Bras Reumatol.* v.49, n.3, p. 223-235, 2009.

MOTA, L. M. H. *et al.* Consenso 2012 da sociedade brasileira de reumatologia para o tratamento de artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol*, São Paulo, v. 52(2):135-174; 2012.

MOTA, L. M. H. *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(3):199-219.

MOURA, M. C. ZAKSZEWSKI, P.T.S. SILVA, M.B.G. SKARE, T.L. Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(5):679-694.

NANNINI, C. MEDINA-VELASQUEZ, Y. F. ACHENBACH, S. J. CROWSON, C S. RYU J, H. VASSALLO, R. GABRIEL, S. E. MATTESON, E. L. BONGARTZ, T. Incidence and Mortality of Obstructive Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care & Research* DOI 10.1002/acr.21986 2013 Wiley Periodicals, Inc.

NETTO, A. P. A Necessidade Imediata de um Novo Censo Nacional de Diabetes. Sociedade Brasileira de Diabetes 2006. Available from: <http://www.diabetes.org.br/educacao-continuada/492>. Acesso em jun. 2012.

OLIVEIRA, S.M.V.L. RUFFINO-NETTO, A. PANIAGO, A.M.M. OLIVEIRA, O. A. MARQUES, M. R. CUNHA, R.V. ANDREOTT, R. Teste tuberculínico: pesquisa operacional no Mato Grosso do Sul. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):646-654.

OLIVER, A. M. CLAIR, E. W. S. Rheumatoid arthritis: Treatment and assessment. In: STONE, J.H. CROFFORD, L. J. WHITE, P.H. *Primer on the rheumatic diseases*. 30 ed. New York: Springer, 2008. p. 133-140.

PANOULAS, V. F. DOUGLAS, K. M. MILIONIS, H. J. STAVROPOULOU, S. KALINGLOU, A. NIGHTINGALE, P. KITA, M. D. *et al.* Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(9):1477–82.

PARADOWSKA, A. *et al.* The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp.*, v. 55, n. 5, p. 329-34, 2007.

PEREIRA, I.A. *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(4):474-495.

PILLEMER, S. R. MATTESON, E.L. JACOBSSON, LT, MARTENS PB, MELTON LJ 3RD, O'FALLON WM, FOX PC. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76(6):593-9.

PINHEIRO GC, SCHEINBERG MA, APARECIDA DA SILVA M, MACIEL S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2003;139(3):234-5.

PROVENZA, J. R. POLLAK, D. F. MARTINEZ, J. E. PAIVA, E. S. HELFENSTEIN, M. HEYMANN, R. MATOS, J. M. C. SOUZA, E. J. R. Fibromialgia. *Rev. Bras. Reumatol*. vol.44 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2004

RANTALAIHO, V. KAUTIASNEN, H. VIRTÄ, L. et al. Trends in treatment strategies and the usage of different disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis in Finland. Results from a nationwide register in 2000-2007. *Scand J Rheumatol* 2011;40(1):16-21.

RENAUDINEAU, Y. JAMIN, C. SARAUX, A. YOUINOU, P. Rheumatoid factor on a daily basis. *Autoimmunity* 2005;38(1):11-6.

RENDAS-BAUM, R. WALLENSTEIN, V.G. KONCZ, T. KOSINSKI, M. YANG, M. BRADLEY, J. ZWILLICH, H.S. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor- α inhibitors. *Arthritis Research & Therapy*, p. 1-15, 2011.

ROJAS-VILLARRAGA, A. et al. Familial disease, the HLA-DRB1 shared epitope and anti-CCP antibodies influence time at appearance of substantial joint damage in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.*, v. 32, n. 1, p. 64-9, 2009.

ROTH, A. R. FINCKH, A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Research & Therapy*, Geneva, v. 11, n. 1, p. 11-22, Apr. 2009.

RUGGERI, R. M. GALLETTI, M. MANDOLFINO, M. G. et al. Thyroid hormone autoantibodies in primary Sjögren syndrome and rheumatoid arthritis are more prevalent than in autoimmune thyroid disease, becoming progressively frequent in these disease. *J Endocrinol Invest* 2002, 25:447-54

SAMANCI N, OZDEM S, AKBAS H, MUTLU D, GULTEKIN M, ARMAN M, et al. Diagnostic value and clinical significance of anti-CCP in patients with advanced rheumatoid arthritis. *J Natl Med Assoc* 2005;97(8):1120-6.

SAYAH, A. JOSEPH C. Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:191-209.

SHEINBERG, MORTON A. Terapêutica biológica em doenças reumáticas para profissionais da saúde. São Caetano do Sul, SP: Yendis Editora, 2009.

SILMAN, A. J. PEARSON, J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4 Suppl 3:S265-72.

SILVA, D.G. S. T. SILVA, B. D. S. JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P. RABAHI MF. Tuberculosis in rheumatoid arthritis patients: the difficulty in making the diagnosis of latent infection. *Bras de Pneumol.* 2010;36(2):243-251.

SILVA, A. F. MATOS, A. N. LIMA, Á. M. S. LIMA, E. F. CORREA, M. I. C. C. CARVALHO, E. M. Associação do Anticorpo Anticitrulina e Gravidade da Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol*, v. 46, n.3, p. 165-173, mai/jun, 2006.

SKARE et al. Alterações de tomografia pulmonar de alta resolução em pacientes com artrite reumatóide e suas associações com variáveis clínicas, demográficas, sorológicas e terapêutica. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(4):325-37.

SOMMER, O. J. *et al.* Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. *Radiographics*, v. 25, p. 381–398, 2005.

SMOLEN *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 & Rheumatism*, 54(3):702–710. DOI 10.1002/art.21678, 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20568/full>>. Acesso em: 22 out. 2012.

SMOLEN, J. S. LANDEWÉ, R. BREEDVELD, F. C. DOUGADOS, M. EMERY, P. GAUJOUX-VIALA, C. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):964–75. [Erratum in: *Ann Rheum Dis* 2011; 70(8):1519].

SOARES *et al.* Estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa não melhora a capacidade funcional em pacientes com artrite reumatoide de longa evolução. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(1):3-15.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_ERRATA.pdf. [Accessed on June 20 th, 2013].

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. BIOBADABRASIL: Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em doenças reumáticas. Protocolo 2009, pag 1-14.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Manual do BiobadaBrasil 2.1: Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em doenças reumáticas. Versão 2.1 2009, pag 1-23.

SOCIEDADE ESPANHOLA DE REUMATOLOGIA. BIOBADASER: Protocolo. Disponível em: <<http://biobadaser.ser.es/biobadaser/protocolo>>. Acesso em: 10 set. 2010.

SOKKA, T. KANKAINEN, A. HANNONEN, P. Scores for functional disability in patients with rheumatoid arthritis are correlated at higher levels with pain scores than with radiographic scores. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb; 43(2):386-9.

SOKKA, T. *et al.* Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*, v. 11, p. R7, 2009.

SOUZA, L.J. Prevalência de Dislipidemia e Fatores de Risco em Campos dos Goytacazes – RJ. *Arq Bras Cardiol*, volume 81 (nº3), 249-56, 2003.

SUAREZ-ALMAZOR, M. E. SOSKOINE, C. L. SAUNDERS, L. D. RUSSELL, A. S. Use of a second-line drugs in the treatment of rheumatoid arthritis in Edmonton,

Alberta: patterns of prescription and long-term effectiveness. J Rheumatol 1995;22:836-43.

TEHLIRIAN, C. V. BATHON, J. M. Rheumatoid arthritis: clinical and laboratory manifestations. In: STONE, J. H. CROFFORD, L. J. WHITE, P. H. Primer on the rheumatic diseases. 30. ed. New York: Springer, 2008. p. 114-21.

TITTON, D. C. *et al.* Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. Rev. Bras. Reumatol. 2011, vol.51, n.2, pp. 152-160. ISSN 0482-5004.

TITTON, D. C. *et al.* Relatório BiobadaBrasil 30/06/2013. Disponível em: <http://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil/cgi-in/upload/archivo.aspx?id=34>. Acesso em: 28/07/2013. 2013.

TRACEY, D. KLARESKOG, L. SASSO, E. H. SALFELD, J. G. TAK, P. P. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review, Pharmacology and Therapeutics. 2008, doi:10.1016/j.pharmthera.2007.10.001.

TURESSON, C. JACOBSSON, L. T. H. Epidemiology of extra articular manifestations in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 33:65-72.

TURESSON, C. O'FALLON, W. M. CROWSON, C. S. GABRIEL, S. E. MATTESON, E. L. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. Ann Rheum Dis 2003; 62(8):722-7.

USNAYO, M.J.G. ANDRADE, L.E.C. ALARCON, R.T. OLIVEIRA, J.C. SILVA, G.M.F. BENDET, I. BURLINGAME, R. PORTO, L.C. PINHEIRO, G.R.C. Estudo da frequência dos alelos de HLA-DRB1 em pacientes brasileiros com artrite reumatoide. Rev Bras Reumatol 2011;51(5):465-483.

VALDÉS A MDEL, P. SCHROEDER, H. F. ROIZEN, G. V. HONEYMAN, M. J. SÁNCHEZ, M. L. Efficacy of infliximab in patients with moderate and severe psoriasis treated with infliximab (Remicade). Rev Med Chil. 2006;134:326-31.

VAN DER HEIJDE, D. KLARESKOG, L. BOERS, M. *et al.* Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. Ann Rheum Dis. 2005, pp.64:158281587.

VAN DER HELM-VAN MIL, A. H. *et al.* An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. Arthritis Rheum., v. 52, p. 2637-2644, 2005.

VAN EVERDINGEN, A. A. JACOBS, J. W. SIEWERTSZ VAN REESEMA, D. R. BIJLSMA, J. W. Low-dose prednisone therapy for patients with early arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 2002; 136(1):1-12.

VASSILOPOULOS, D. CALABRESE, L. H. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and coexisting chronic viral infections, *Curr Opin Rheumatol.* 2007, pp. 19:619–625.

VELASQUEZ, X. PIZARRO, C. PIZARRO, P. MASSARDO, L. La depresión en artritis reumatoídea. *Reumatología* 18(2): 49-52, 2002.

VERPOORT, K. N. VAN GAALEN, F. A. VAN DER HELM-VAN. *et al.* Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3058-62.

VERTHELY, I. D. Female's heightened immune status: estrogen, T cells, and inducible nitric oxide synthase in the balance. *Endocrinology.* 2006;147(2):659-61.

VIS, M. HAAVARDSHOLM, E. A. BOYESEN, P. HAUGEBERG, G. UHLIG, T. Hoff, M. *et al.* High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporosis Int* 2011; 22(9):2413–9.

VITALE, F. R. RIBEIRO, Q. A. F. O papel do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. *Rev bras de otorrinolaringologia* 2007;73(1):123-7.

WALLIT, B. *et al.* Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.*, v. 59, n. 3, p. 302-10, 2008.

WHO – World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf. Acesso em 22/01/2012.

WHO – World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2011-2015: Transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO report 2010. Disponível: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf. Acesso em 22/01/2012.

WOLFE, F. HAWLEY, D. J. CATHEY, M. A. Termination of slow acting anti-rheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14 year prospective evaluation of 1017 starts. *J Rheumatol* 1990; 17:994-1002.

YOUNG, A. KODURI, G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, v. 21, n. 5, p. 907 – 27, 2007.

YURDAKUL, S. Prevalence of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(8):1710; author reply.

9. ANEXO



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa / CEP/UFMS



Carta de Aprovação

O protocolo nº 1659 do Pesquisador Izaías Pereira da Costa intitulado "Registro Brasileiro de Monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 20 de maio de 2010, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Ernesto Antônio Figueiró Filho

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 21 de maio de 2010.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Caracterização epidemiológica clínica e laboratorial dos pacientes com Artrite Reumatóide e Espondilite Anquilosante, em uso de terapia imunobiológica, no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da UFMS: informações obtidas do Registro Brasileiro de Monitorização de terapias Biológicas em doenças reumáticas (BIOBADABRASIL/SBR)

Pesquisador: Marilse Bisognin

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 11848913.0.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 296.845

Data da Relatoria: 03/06/2013

Apresentação do Projeto:

Este trabalho é um estudo retrospectivo, transversal em que serão selecionados 60 pacientes, do tipo amostragem não probabilística, por conveniência, sendo divididos em dois grupos de pacientes com Artrite Reumatóide e Espondilite Anquilosante, atendidos no Hospital Universitário da UFMS.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Caracterizar epidemiológica clínica e laboratorialmente os pacientes com Artrite Reumatóide e Espondilite Anquilosante, em uso de terapia imunobiológica, no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da UFMS: informações obtidas do Registro Brasileiro de Monitorização de terapias Biológicas em doenças reumáticas (BIOBADABRASIL/SBR).

Objetivo Secundário:

¿ Caracterizar o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes; ¿ Verificar a frequência de pacientes com PPD igual ou maior que 5 mm, identificados durante a triagem dos pacientes que

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: ((67) 33)45-7-187

Fax: ((67) 33)45-7-187

E-mail: bioetica@propp.ufms.br

Continuação do Parecer: 296.845

tiveram indicação do uso da terapia imunobiológica; 2 Comparar a frequência de eventos adversos entre os grupos de pacientes com AR e EA submetidos a terapia biológica e tratamento com DMCD;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos relativos a pesquisa posto tratar-se de pesquisa sobre dados de banco de dados. Os benefícios são difusos e relacionados a melhor compreensão do assunto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante conduzida por equipe profissional atuante na área de conhecimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi solicitado dispensa justificada da utilização de TCLE o que foi concedido. Os demais termos e autorizações estão contempladas

Recomendações:

Não há recomendações específicas para este protocolo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há óbices do ponto de vista ético que impeçam a aprovação do protocolo. Desta forma por contemplar o disposto na resolução 196/96/MS, somos de parecer favorável á aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: ((67) 33)45-7-187

Fax: ((67) 33)45-7-187

E-mail: bioetica@propp.ufms.br

UFMS



Continuação do Parecer: 296.845

CAMPO GRANDE, 07 de Junho de 2013

Assinador por:
Edilson dos Reis
(Coordenador)

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: ((67) 33)45-7-187 **Fax:** ((67) 33)45-7-187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br