

Volume 16

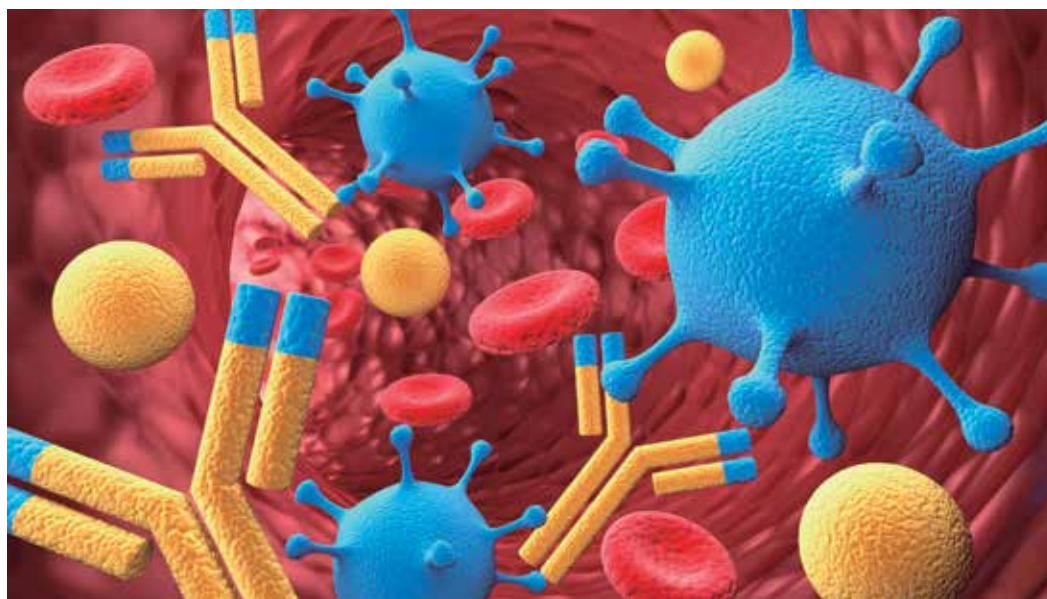
Número 1

Janeiro/Março 2017

ISSN 1809-4635

Revista Paulista de Reumatologia

SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA



Imunobiológicos na prática clínica

CONSELHO EDITORIAL

Edgard Torres dos Reis Neto

Samuel Katsuyuki Shinjo

Sandra Hiroko Watanabe

www.reumatologiasp.org.br

SAVE THE DATE

**12º CURSO DE REVISÃO
PARA REUMATOLOGISTAS**
24 e 25 de fevereiro de 2018

Hotel Tivoli Mofarrej
São Paulo/SP

**24º ENCONTRO DE
REUMATOLOGIA AVANÇADA**
17 a 19 de maio de 2018

Hotel Maksoud Plaza
São Paulo/SP



**SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA**

Revista Paulista de Reumatologia

Órgão Oficial da Sociedade Paulista de Reumatologia

Conselho Editorial

Edgard Torres dos Reis Neto, Samuel Katsuyuki Shinjo, Sandra Hiroko Watanabe

Editores Associados

Eduardo Ferreira Borba Neto, Dawton Y. Torigoe

SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

DIRETORIA EXECUTIVA 2016/2017

Presidente: Eduardo Ferreira Borba Neto

Vice-Presidente: Rubens Bonfiglioli

Diretora Científica: Danieli Castro Oliveira de Andrade

1ª Secretária: Sandra Hiroko Watanabe

2ª Secretária: Simone Appenzeller

1ª Tesoureira: Renata Ferreira Rosa

2ª Tesoureiro: Renê D. Ribeiro de Oliveira

Conselho Fiscal e Consultivo

Ari Stiel Radu Halpern, José Carlos Mansur Szajubok, Luiz Carlos Latorre, Paulo Louzada Junior, Dawton Y. Torigoe

Comissão Científica

Abel Pereira de Souza Jr., Alexandre Wagner Silva de Souza, Andrea B. V. Lomonte, Carla Gonçalves Schahin Saad, Cristiano Barbosa Campanholo, Karina Bonfiglioli, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Nafice Costa Araújo, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Rodrigo Luppino Assad, Virginia Fernandes Moça Trevisani, Zoraida Sachetto

Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina 2014-2017

Presidente: Ivone Minhoto Meinão; 1º Secretário: Henrique Carriço da Silva; 2º Secretário: Plínio José do Amaral; Coordenadora Científica: Deborah Colucci Cavalcante de Souza

Comissão de Educação Médica

Célio Roberto Gonçalves, Cristiano Barbosa Campanholo, Flávio Calil Petean, Júlio Cesar Bertacini de Moraes, Manoel Barros Bértolo, Rita Nely Vilar Furtado

Representantes da Reumatologia Pediátrica

Cláudia Saad Magalhães, Clovis Artur Almeida da Silva, Maria Teresa S. L. R. Ascensão Terreri, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Rosa Maria Rodrigues Pereira, Simone Appenzeller, Virginia Paes Leme Ferriani

Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional

Eduardo de Souza Meirelles, José Marques Filho, Marco Tadeu Moreira de Moraes

Comissão de Mídia Eletrônica e Social (Site)

Herbert Klaus Mählmann, Leonardo Santos Hoff, Rodrigo Luppino Assad, Michelle Remião Ugolini Lopes

Comissão do Interior

Araçatuba: Paulo de Tarso Nora Verdi; Barretos: Carolina Borges Garcia Sasdelli; Bauru: Roberta de Almeida Pernambuco; Botucatu: Cláudia Saad Magalhães; Campinas: Ibsen Bellini Coimbra; Catanduva: Sandra Regina Miyoshi; Marília: César Emile Baaklini; Ribeirão Preto: Flávio Calil Petean; Santos: Jorge Eduardo Correa Clemente; São Carlos: Rogério Carvalho Vieira Chachá; São José do Rio Preto: Roberto Acayaba de Toledo; Sorocaba: José Eduardo Martinez; Vale do Paraíba: José Roberto Silva Miranda

Correspondência

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP. Fone/fax: (11) 3284-0507
E-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

Et Cetera Editora de Livros e Revistas

Direção: Kleber Kohn

Coordenação: Sílvia Souza

Jornalista: Luciana C. N. Caetano (MTb 27.425)

Fones: (11) 3565-0226 / 3565-0231

etcetera@etceteraeditora.com.br / www.etceteraeditora.com.br

EDITORIAL

5 Imunobiológicos na prática clínica

Edgard Torres dos Reis Neto

Samuel Katsuyuki Shinjo

Sandra Hiroko Watanabe

ARTIGOS

6 Cuidados para prescrição de biológicos: atualizações no rastreamento e seguimento com ênfase no risco infeccioso

Karina Bonfiglioli

10 Vacinação em pacientes usuários de imunobiológicos

Carla Gonçalves Schahin Saad

Nádia Emi Aikawa

16 Breve revisão sobre a escolha dos imunobiológicos na presença de comorbidades: contraindicações relativas e absolutas

Rodrigo Lupino Assad

19 Manejo de intercorrências durante o uso dos imunobiológicos: infecções, gestação e neoplasias

Thauana L. Oliveira

Bruna Savioli

Vanessa Magalhães

Marcelo M. Pinheiro

26 Manejo pré-operatório dos agentes imunobiológicos em pacientes reumatológicos

Marco Antonio Gonçalves Pontes Filho

32 Espaçamento e descontinuação de imunobiológicos em pacientes com artrite reumatoide

Fernanda Gonçalves Chaer

Dawton Torigoe

36 Custo dos imunobiológicos e seu impacto na saúde pública

Sérgio Candido Kowalski

Imunobiológicos na prática clínica

Os imunobiológicos, atualmente, fazem parte do arsenal terapêutico de todo reumatologista, em seu dia a dia. Nossa especialidade é uma das que mais utilizam esta classe de medicamento. Nos congressos e eventos médicos, recebemos muita informação sobre novas drogas e novas indicações. Estudos científicos nacionais e de outros países trazem dados sobre eficácia, segurança e tolerabilidade. No entanto, na vida real, quanto mais prescrevemos estes fármacos, mais dúvidas surgem. Nossos pacientes, diferentemente daqueles incluídos nos ensaios clínicos, podem apresentar outras doenças em diversos órgãos e aparelhos, são operados, engravidam, além de nos questionar e opinar sobre seu próprio tratamento a todo momento.

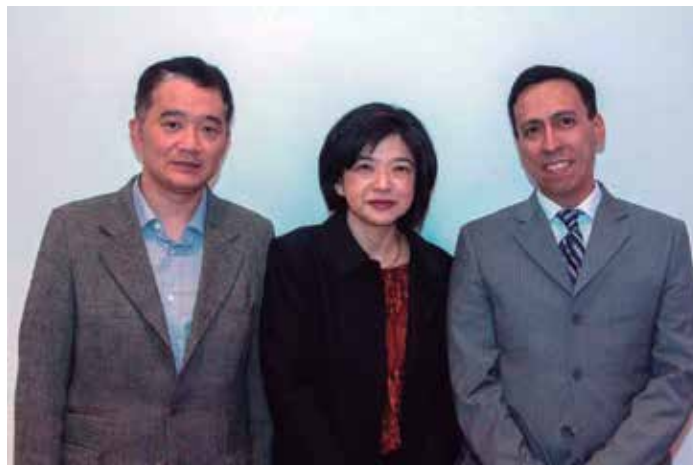
Desde a escolha do remédio até o carimbo final no receituário, passando pelos efeitos adversos relatados (alguns corriqueiros, outros com maior gravidade), perguntas aparecem a todo instante. Qual a melhor droga para meu paciente? O custo das medicações deve pesar em minha escolha? Quais cuidados devo tomar antes da administração dessas drogas? E se houver alguma intercorrência durante o uso? Meu paciente sofrerá uma intervenção cirúrgica, o que devo fazer? Quando e como suspender a prescrição dos imunobiológicos?

Nesta edição da *RPR*, colegas renomados ofertam toda sua *expertise*, trazendo respostas para nossas incertezas.

Esperamos que a leitura deste número seja útil para sua prática diária. Afinal, esta é a vocação primeira de nossa *RPR*!

Edgard Torres dos Reis Neto
Samuel Katsuyuki Shinjo
Sandra Hiroko Watanabe

Editores da *Revista Paulista de Reumatologia*.



A partir da esquerda, Samuel Katsuyuki Shinjo, Sandra Hiroko Watanabe e Edgard Torres dos Reis Neto, editores da *Revista Paulista de Reumatologia*.

Cuidados para prescrição de biológicos: atualizações no rastreamento e seguimento com ênfase no risco infeccioso

KARINA BONFIGLIOLI¹

INTRODUÇÃO

As recomendações de segurança no manejo de medicamentos imunobiológicos estão em constante reformulação, acompanhando a experiência cumulativa crescente das grandes coortes e estudos de registro. Sumarizamos, a seguir, as recomendações mais atualizadas para o rastreamento e seguimento de eventos infecciosos na vigência do tratamento com drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) biológicas em doenças reumáticas.

INFECÇÕES GERAIS

Pacientes em uso de biológicos (anti-TNFs e não anti-TNFs) apresentam maior risco de infecções graves em comparação com pacientes recebendo DMCDs sintéticas, particularmente no primeiro ano de tratamento¹, sem diferenças significativas entre os diferentes mecanismos de ação quando avaliados em revisão sistemática². A incidência de infecções graves notoriamente vem diminuindo ao longo do tempo: nos primeiros levantamentos, o risco relativo em comparação com usuários de DMCDs convencionais era de 4,5 vezes, em contraste com valores de 1,1 a 1,8 vezes nos estudos mais recentes¹⁻⁴. Esse dado reflete uma provável mudança no acompanhamento médico desses pacientes, com incremento nos cuidados de rastreamento, vacinação e vigilância infecciosa^{2,3}. Não obstante, é preciso levar em consideração os seguintes aspectos: 1) a exclusão progressiva de pacientes com eventos graves durante o seguimento das coortes, de forma que os pacientes remanescentes apresentem perfil de risco mais favorável e, portanto, maior sobrevivência do tratamento; 2) o declínio do risco relacionado com a melhora clínica geral, funcional e com a diminuição no uso associado de glicocorticoides^{3,5}.

Não existe consenso quanto a definição de evento infeccioso grave na literatura, mas a maioria dos estudos que avaliou esse desfecho considerou como critério a presença de uma ou mais das seguintes variáveis¹:

- necessidade de internação hospitalar;
- necessidade de antibioticoterapia endovenosa;
- óbito relacionado a infecção.

Conhecendo-se o perfil do paciente com maior potencial de complicações, é possível racionalizar a escolha da medicação e da estratégia de seguimento vigilante, com foco em segurança. Os elementos-chave para individualização do tratamento relacionados a maior risco de infecção grave estão sumarizados na Tabela 1. Destaca-se o incremento significativo conferido pelos glicocorticoides, que pode ser de até cinco vezes em doses diárias a partir de 15 mg de prednisona (ou equivalente)^{1,3,6}.

A vigilância infecciosa durante o tratamento com DMCDs biológicos deve ser intensiva, particularmente em grupos de risco. O paciente deve ser orientado a relatar qualquer evento infeccioso ao reumatologista e suspender o tratamento até a

TABELA 1

Variáveis que incrementam o risco de eventos infecciosos graves durante o tratamento com medicamentos biológicos em pacientes portadores de artrite reumatoide^{2,3,5}.

Fatores de risco – infecção grave

Idade > 60 anos

DPOC

IRC

Glicocorticoides

≥ 7,5 mg (prednisona) – risco aumenta 2,2 vezes

≥ 15 mg (prednisona) – risco aumenta 4,7 vezes

HAQ elevado

Infecções graves prévias

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, IRC: insuficiência renal crônica, HAQ: Health Assessment Questionnaire.

1. Médica assistente no Ambulatório de Artrite Reumatoide do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

E-mail para contato: kbonfiglioli@gmail.com.

Como citar este artigo: Bonfiglioli K. Cuidados para prescrição de biológicos: atualizações no rastreamento e seguimento com ênfase no risco infeccioso. Rev Paul Reumatol. 2017 jan-mar;16(1):6-9.

A autora não contou com apoio financeiro.

A autora declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

resolução do sintoma, instituindo-se antibioticoterapia quando indicada. Cabe à equipe de saúde indagar com frequência sobre sintomas infecciosos, que muitas vezes não são referidos espontaneamente. Surpreendentemente, muitos pacientes desconhecem os riscos associados ao tratamento com imunobiológicos, e a educação pertinente a esse aspecto tem potencial impacto nos desfechos de segurança⁷.

O American College of Rheumatology (ACR) sugeriu recentemente que, após infecções sérias, prefira-se o uso de DMCDs sintéticas em detrimento de biológicas, e o abatacepte em detrimento de anti-TNFs. Entretanto, o nível de evidência dessas recomendações é muito baixo, particularmente da segunda, baseada apenas em um estudo observacional⁸.

Tuberculose

O uso de anti-TNFs está associado ao incremento no risco de tuberculose ativa (TB) de 4 a 25 vezes em comparação com indivíduos em uso de DMCDs sintéticos. Adicionalmente, muitos desses pacientes apresentam quadros de TB grave, e não raramente, formas extrapulmonares e disseminadas^{10,11}. O objetivo de se rastrear tuberculose latente (TBL) nessa população é evitar a reativação da doença, que ocorre especialmente com a utilização de anti-TNFs, graças ao papel central dessa citocina na manutenção do granuloma¹².

Em 2003, a *Revista Brasileira de Reumatologia* publicou diretrizes locais para rastreamento de tuberculose latente (TBL) em pacientes com AR candidatos a terapia anti-TNF¹³, utilizando-se como base as recomendações já preconizadas para outros grupos de pacientes imunossuprimidos (Tabela 2). Embora esse risco pareça ser menor para os imunobiológicos não anti-TNFs, em virtude da alta prevalência de TB em nosso meio e de relatos de reativação da doença na vigência de diferentes imunossuppressores, a Sociedade Brasileira de Reumatologia recomendou o mesmo esquema de rastreamento de TBL ao se utilizarem quaisquer DMCDs biológicas¹⁴.

As diretrizes de rastreamento variam de forma significativa entre os países e têm resultados diferentes de acordo com taxas locais de prevalência de TB. No Brasil, a diretriz adotada desde 2003 apresenta desempenho satisfatório na prevenção de reativação de TBL, observando-se ainda que a maioria dos casos de TB que ocorrem na vigência de tratamento imunobiológico está implicada na exposição ao bacilo, e não na reativação da doença latente¹⁰.

Não se recomenda repetição rotineira de PPD durante o tratamento com imunobiológicos, exceto em duas situações:

- 1) na suspeita de TB;
- 2) em caso de suspensão prolongada do tratamento, superior a um ano, em que todo o procedimento de rastreamento deve ser repetido. Se houver viragem tuberculínica em quem já tem PPD prévio (positivo ou negativo), quando a TB ativa for descartada, considera-se como nova exposição ao bacilo e indica-se quimioprofilaxia¹⁰. No caso de se constatar TB ativa nos pacientes suspeitos, é indicada a descontinuação do imunobiológico e tratamento da infecção. O eventual reinício da DMCD biológica deve ocorrer somente após o término do tratamento antimicrobiano.

TABELA 2

Recomendações para rastreamento e tratamento de tuberculose latente em pacientes candidatos a terapia com DMCDs biológicas^{13,14}.

Para todos os pacientes que receberão imunobiológicos, deve-se:

- Indagar por contato com tuberculose ou diagnóstico de tuberculose prévio*
- Realizar PPD ou IGRA[†] na indisponibilidade do PPD
- Solicitar radiografia de tórax (TC de tórax se a radiografia for inconclusiva)

A indicação de isoniazida 300 mg/dia por 6 meses deve ser feita se‡:

- PPD ≥ 5 mm/IGRA positivo e/ou
- História de contato positiva e/ou
- Imagem sequelar de tuberculose no Rx de tórax[§]

* Considerado risco para TB latente: contato intradomiciliar, presença de cavitação na radiografia de tórax do caso-índice; baciloscopia direta positiva e maior quantidade de bacilos no escarro do caso-índice. Exposição a situações de convívio com alta carga de doença: profissionais de saúde, presidiários, moradores de albergues ou asilos, usuários de drogas injetáveis.

† IGRA = *interferon gamma release assays*, quantiferon-TB-Gold® ou T SPOT-TB®.

‡ Iniciar imunobiológico somente após 1 mês do início da quimioprofilaxia. Se o paciente já apresentou tuberculose ativa e o tratamento foi completo, não se indica profilaxia. A quimioprofilaxia só deve ser indicada nesses casos se houver evidência de reexposição ao bacilo (história de novo contato e/ou viragem de PPD).

§ Nódulo calcificado, espessamento pleural. Avaliação infecto/pneumo em casos duvidosos.

Hepatite B

O objetivo de se rastrear hepatite B antes do início da terapia biológica, além de eventual diagnóstico da hepatite ativa, é o de identificar portadores inativos que possam sofrer reativação da doença com a imunossupressão. A reativação da doença é definida como aumento de > 1 log₁₀ UI/ml na dosagem de HBV DNA sérico (ou qualquer detecção positiva em paciente com pesquisa anterior negativa) associado a aumento de ALT maior do que duas a três vezes o limite superior da normalidade¹⁵.

O risco de reativação é significativamente mais elevado com o uso de rituximabe. Observou-se, em portadores inativos com HBsAg positivo, reativação da doença em 27% a 80% dos pacientes que receberam rituximabe¹⁵. Mesmo em pacientes com anticorpo anti-HBc positivo, houve reativação em parcela significativa, embora menor (3% a 25%). Esse risco tende a diminuir, mas não desaparece, na presença do anticorpo anti-HBs somado ao anti-HBc¹⁵. No caso do tratamento com anti-TNFs, a incidência observada foi de 12% a 38% em HBsAg positivo/anti-HBc negativo e 2% em HBsAg positivo/anti-HBc positivo^{15,16}. A experiência em hepatite B com os outros mecanismos de ação (abatacepte e tocilizumabe) ainda é limitada, em parte pela menor experiência cumulativa nos registros, e também pelo maior cuidado na triagem sorológica, na ocasião de sua disponibilização no mercado¹⁵. Séries de casos publicadas recentemente

sugerem que as recomendações referentes ao rastreamento para esses imunobiológicos, por hora, podem seguir os mesmos princípios aplicados aos anti-TNFs^{15,17}.

A terapia antiviral reduz esse risco e tornou-se mandatória em determinados perfis sorológicos e também de acordo com

o tipo de imunossupressão, conforme ilustrado na Tabela 3. A terapia antiviral preemptiva, quando indicada, deve ser iniciada um mês antes e mantida por até seis meses após a descontinuação da terapêutica imunobiológica¹⁵. Embora não exista consenso quanto à escolha da droga, pacientes com alto risco

TABELA 3

Condutas durante rastreamento de hepatite B*, de acordo com perfil sorológico. (Adaptado de Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH¹⁷.)

	Anti-HBc	HBsAg	Anti-HBs	Recomendação
Sem contato	Negativo	Negativo	Negativo	Indicar vacinação, iniciar imunobiológico
Vacinado	Negativo	Negativo	Positivo	Vacinado, iniciar imunobiológico
HBV "resolvida"	Positivo	Negativo	Negativo/positivo	Dosagem de DNA VHB Rituximabe: iniciar terapia antiviral* <i>independente da carga viral.</i> AntiTNF e outros mecanismos: <i>Se carga viral não detectável no rastreamento:</i> iniciar biológico e realizar dosagem de enzimas hepáticas e DNA VHB a cada 1-3 meses. <i>Se carga viral positiva no rastreamento ou positividade durante o tratamento:</i> iniciar terapia antiviral*.
Portador inativo	Positivo	Positivo	Negativo/positivo	Iniciar terapia antiviral* Dosagem de DNA VHB para seguimento

*A terapia antiviral deve ser prescrita e monitorizada preferencialmente por especialista (infetologista ou hepatologista), iniciada um mês antes da terapia biológica e mantida durante todo o tratamento, por até seis meses após a descontinuação do imunobiológico.

TABELA 4

Sumário das recomendações supracitadas. Dados adicionais obtidos nas bulas dos medicamentos.

Medicação	Estrutura e mecanismo de ação	Cuidados/atenção especial da classe	Comum a todos
Infliximabe	Anticorpo anti-TNF monoclonal quimérico	Maior risco TB	Antes do início:
Etanercepte	Proteína de fusão entre um receptor solúvel que bloqueia o TNF e uma porção Fc de imunoglobulina		<ul style="list-style-type: none"> Tuberculose Excluir doença ativa PPD, RX de tórax, investigar história de contato TC se necessário – RX duvidoso Profilaxia quando indicada
Adalimumabe	Anticorpo anti-TNF totalmente humano		
Golimumabe	Anticorpo anti-TNF monoclonal humano		<ul style="list-style-type: none"> Hepatites Sorologias hepatite B e C DNA HBV quando indicado Encaminhamento ao especialista para terapia antiviral, se indicada
Certolizumabepegol	Anticorpo monoclonal anti-TNF humanizado e pegulado, sem porção FC		
Rituximabe	Anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino) anti-CD20 (antilinfócito B)	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) Dosar IgG, se < 600: maior risco infeccioso, contraindicação relativa	<ul style="list-style-type: none"> Outras infecções crônicas (não obrigatório) HIV, sífilis Infecções endêmicas
Abatacepte	Proteína de fusão entre CTLA-4 e porção Fc modificada de IgG1: antioestimulação entre linfócitos e células apresentadoras de antígenos pelo bloqueio da interação CD28/CD80-86	DPOC	<ul style="list-style-type: none"> Vacinação Influenza sazonal/H1N1 anual Pneumococo (23 ou 13) Herpes-zóster antes do início do tratamento em ≥ 50 anos Tétano (se indicado) Hepatite B (se indicado) Atualização vacinal pertinente
Tocilizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado que age contra o receptor da interleucina humana 6 (anti-IL6R)	Diverticulite, neutropenia, leucopenia	<ul style="list-style-type: none"> Comorbidades que aumentam risco infeccioso: DPOC, IRC, uso de glicocorticoides, idade ≥ 60 anos, Infecções severas prévias, declínio funcional

de reativação devem preferencialmente receber os agentes antivirais mais novos (entecavir e tenofovir) em detrimento da lamivudina, considerando a prevalência substancial de resistência viral a esse agente¹⁵.

Hepatite C

A utilização de imunobiológicos em pacientes portadores de hepatite C é considerada segura, com raros casos de reativação. Constitui uma contraindicação apenas na vigência de cirrose hepática, em que o risco-benefício do tratamento deve ser avaliado¹⁸. Importante ressaltar que o paciente deve ser referenciado ao especialista (hepatologista ou infectologista) para avaliar necessidade de tratamento da hepatite C antes da imunossupressão, e que as enzimas hepáticas devem ser monitorizadas com intervalo máximo de três meses¹⁸.

Outras infecções

- HIV: não constitui contraindicação para uso de imunobiológicos, devendo-se ter atenção para contagem de linfócitos, particularmente no uso de rituximabe.
- Herpes-zóster: recente revisão sistemática do European League Against Rheumatism (Eular) não mostrou aumento da incidência de herpes-zóster em comparação com DMCDs sintéticas². Se possível, indicar vacinação em pacientes maiores de 50 anos, conforme supracitado.

Atenção para doença de Chagas, leishmaniose, hanseníase e demais infecções endêmicas no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al.; BSRBR Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):124-31.
2. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101-36.
3. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1914-20.
4. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258-65.
5. Zink A, Manger B, Kaufmann J, Eisterhues C, Krause A, Listing J, et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1673-6.
6. Lahiri M, Dixon WG. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(2):290-305.
7. Packham J, Arkell P, Sheeran T, Brownfield A, Cadwgan A, Ryan S. Patient experiences, attitudes and expectations towards receiving information about anti-TNF medication: a quantitative study. *Clin Rheumatol*. 2017 May 19. doi: 10.1007/s10067-017-3642-5. [Epub ahead of print].
8. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
9. Brenol CV, da Mota LM, Cruz BA, Pileggi GS, Pereira IA, Rezende LS, Bertolo MB, Freitas MV, Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgi RD, Lima RA, Pinheiro G da R; Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(1):4-23.
10. Bonfiglioli KR, Ribeiro AC, Moraes JC, Saad CG, Souza FH, Calich AL, Bonfa E, Laurindo IM. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):905-11.
11. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):756-61.
12. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF-alpha biological therapy: from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(4):268-74.
13. Mangini C, Melo FAF. Artrite reumatoide, terapia imunossupressora e tuberculose. *Rev Bras Reumatol*. 2003;43(6): XI-XV.
14. da Mota LM, Cruz BA, de Albuquerque CP, Gonçalves D, Laurindo IM, Pereira IA, de Carvalho JF, Pinheiro G da R, Bertolo MB, da Silva NA, Louzada Júnior P, Xavier RM, Giorgi RD, Lima RA. [Preliminary guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for evaluation and treatment of tuberculosis latent infection in patients with rheumatoid arthritis, in face of unavailability of the tuberculin skin test]. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(4):390-3.
15. Nard FD, Todoerti M, Grosso V, Monti S, Breda S, Rossi S, Montecucco C, Caporali R. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol*. 2015;7(3):344-61.
16. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):527-31.
17. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology*. 2015;61(2):703-11.
18. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7867-73.

Vacinação em pacientes usuários de imunobiológicos

CARLA GONÇALVES SCHAHIN SAAD¹ | NÁDIA EMI AIKAWA²

INTRODUÇÃO

Pacientes com doenças reumatológicas autoimunes (DRAs) apresentam risco aumentado de infecções. Entre elas estão várias complicações preveníveis por vacinação, como influenza, doença pneumocócica invasiva, herpes-zóster e infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Além disso, a reativação da hepatite B tem se mostrado potencialmente grave, com alta mortalidade em pacientes sob terapia imunossupressora¹.

O uso crescente de terapia imunossupressora pode ser associado à importante redução da imunogenicidade das vacinas. Além disso, a administração de vacinas vivas apresenta um risco potencial de infecção invasiva, sendo contraindicada na maioria das diretrizes internacionais em pacientes sob terapia altamente imunossupressora¹⁻⁴.

A grande vantagem das vacinas inativadas é a ausência de potencial infeccioso, mantendo suas características imunológicas. Contudo, as vacinas inativadas ou recombinantes têm como desvantagem induzir uma resposta imunitária subótima, o que por vezes requer a necessidade de associar adjuvantes e doses de reforço^{5,6}.

Nos últimos anos, novos medicamentos modificadores de doença, particularmente drogas imunobiológicas, têm sido utilizados no tratamento de pacientes com DRA. Os medicamentos biológicos podem afetar a produção de anticorpos e a imunogenicidade da vacina. O bloqueio do TNF pode influenciar na resposta de células B⁷ e na indução de anticorpos células T dependentes (por exemplo, na vacina da hepatite B).

Entretanto, estudos avaliando a influência da terapia biológica na imunogenicidade após a vacinação foram realizados apenas com vacinas com vírus inativados e recombinantes (Tabela 1).

Atualmente, a Sociedade Brasileira de Reumatologia e a Sociedade Brasileira de Imunizações elaboraram recomendações para imunização para pacientes com DRA⁸.

Neste artigo iremos abordar as principais evidências das vacinas recomendadas em pacientes com DRA em uso de terapia imunobiológica.

VACINAS E TERAPIA BIOLÓGICA

Vacina anti-influenza

Em metade dos pacientes sob uso de anti-TNF observa-se quadro infeccioso em algum momento do tratamento, com taxas que variam entre 50 e 62/1.000 pessoas/ano de exposição. As infecções mais prevalentes são as de vias aéreas superiores e inferiores, cutâneas, de partes moles, pós-cirúrgicas e urinárias. A incidência nacional, segundo o Registro Brasileiro de Biológicos (BiobadaBrasil), é de 23%. Os sítios mais comuns foram o trato respiratório superior (28%), trato urinário (27%), pele e partes moles (18%). Herpes-zóster, erisipela, infecções ósseas e articulares foram mais prevalentes no grupo tratado com biológicos quando comparados aos DMARDs tradicionais. As infecções respiratórias são comuns em pacientes com doenças reumatológicas e apresentam altas taxas de mortalidade. A vacinação contra influenza tem demonstrado

TABELA 1

Vacinas com e sem organismos vivos.

Vacinas com organismos vivos (atenuados)	Vacinas sem organismos vivos (inativados ou recombinantes)
Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)	Influenza
Varicela	Pneumocócica (7v, 10v, 13v e 23v)
Herpes-zóster	Tétano/difteria (dT)
Febre amarela	Hemófilos tipo B
BCG	Hepatite A e B
Pólio oral	Meningocócica
	Raiva
	Coqueluche
	HPV

1. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica assistente da disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

2. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica assistente da disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

E-mail para contato: carla.saad@hc.fm.usp.br.

Como citar este artigo: Saad CGS, Aikawa NE. Vacinação em pacientes usuários de imunobiológicos. Rev Paul Reumatol. 2017 jan-mar;16(1):10-5.

As autoras não contaram com apoio financeiro.

As autoras declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

diminuir o número de admissões hospitalares e a mortalidade por infecções respiratórias em pacientes idosos, sendo efetiva mesmo naqueles pacientes em uso de DMCD. Em um estudo prospectivo incluindo 112 pacientes com doenças reumatológicas crônicas (AR, artrite idiopática juvenil, doença de Still, artrite psoriásica, espondiloartropatias, doença de Crohn), o uso de terapia anti-TNF limitou modestamente a resposta sorológica à vacina de influenza sazonal (A/H3N2 e B), com menores médias geométricas de títulos de anticorpos (GMT). Entretanto, as taxas de soroproteção (proporção de indivíduos com título protetor ≥ 40) quatro semanas após a vacinação foram grandes (80-94%) e comparáveis entre os 64 pacientes em terapia anti-TNF *versus* 48 sem anti-TNF⁹. Além disso, a resposta à vacina contra influenza parece não estar comprometida nos pacientes com artrite reumatoide em uso de agentes anti-TNF, mesmo quando associados ao metotrexato (MTX)¹⁰⁻¹³.

Em uma população de 82 pacientes com artrite reumatoide comparados com 30 controles saudáveis comparáveis por idade e gênero, as taxas de soroproteção após seis semanas da vacina anti-influenza foi semelhante entre os grupos, independentemente do tratamento com prednisona, metotrexato (MTX), infliximabe, etanercepte ou outros DMARDs, bem como terapias combinadas. Além disso, não foi encontrada associação entre a resposta humoral e idade, sexo, duração da doença, contagem de articulações edemaciadas e dolorosas, duração da rigidez matinal, nível de dor, HAQ, VHC ou proteína C reativa. A análise de regressão multivariada não identificou qualquer preditor de imunogenicidade¹². Entretanto, um autor mostrou resposta reduzida a essa vacina quando avaliada em pacientes utilizando infliximabe ou etanercepte associado ao MTX¹⁴.

Em um estudo mais recente, com 224 pacientes randomizados para receber certolizumabe pegol ou placebo, 216 (96,4%) receberam a vacina contra influenza. Entre todos os pacientes vacinados, mais de 70% desenvolveram títulos satisfatórios de anticorpos contra influenza após seis semanas, sendo 77,1% no grupo placebo e 71% no grupo certolizumabe. A resposta humoral foi menor nos pacientes com qualquer DMARD (incluindo MTX) concomitante. A resposta vacinal foi semelhante nos pacientes com CZP com níveis iniciais de PCR ≤ 5 mg/L ou > 5 mg/L, porém, foi menor em pacientes com CZP ≥ 65 anos comparados com < 65 anos¹³.

Com relação à segurança vacinal, relatos de eventos adversos graves ou deterioração da doença reumatológica após vacinação contra a gripe foram bastante raros. Eventos adversos leves, tais como dor local ou sensibilidade, foram frequentemente relatados (20%), sem diferenças entre pacientes com e sem anti-TNF. Reações sistêmicas como febre, mialgia e cefaleia foram relatadas em cerca de 14% dos pacientes durante as quatro semanas após a vacinação^{9,14}.

Recentemente, a pandemia de gripe A/H1N1 de 2009 representou um risco importante para pacientes com doenças autoimunes, especialmente os imunossuprimidos. De forma semelhante à vacina anti-influenza sazonal, estudos mostraram

que a terapia anti-TNF isoladamente não parece afetar a resposta humoral à vacina anti-influenza A/H1N1 2009 pandêmica com ou sem adjuvante^{15,16}. Na população de AR, em expressivas casuísticas de pacientes imunizados com a vacina pandêmica, metotrexato foi a principal droga associada à redução da resposta humoral^{17,18}. Um aspecto interessante, entretanto, foi um possível efeito deletério de infliximabe sobre a imunogenicidade quando administrado 3 meses antes da vacina anti-influenza¹⁹.

Por outro lado, em pacientes com espondiloartrites (espondilite anquilosante e artrite psoriásica), o uso de terapia com anticorpos monoclonais anti-TNF (adalimumabe ou infliximabe) foi associado a reduzidas taxas de soroconversão à mesma vacina anti-H1N1/2009 pandêmica²⁰.

Foi demonstrado em diversos estudos redução da imunogenicidade à vacinação contra influenza em pacientes com artrite reumatoide em uso de terapia anti-CD20 (rituximabe)²¹⁻²⁸.

Outro imunobiológico que influencia a resposta humoral à vacina anti-influenza é o abatacepte. Alguns estudos demonstraram redução importante da imunogenicidade à vacinação contra o vírus influenza em pacientes com artrite reumatoide^{25,29,30}.

O uso do tocilizumabe em pacientes com artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil forma sistêmica não prejudicou a resposta vacinal ao influenza nestes pacientes³¹⁻³⁵.

A influência do canaquinumabe (anti-IL 1 β) e do secuquinumabe (anti-IL 17A) na resposta vacinal ao influenza foi apenas estudada em indivíduos saudáveis. Nestes estudos esta terapia não influenciou a imunogenicidade da vacina^{36,37}.

Vacina antipneumocócica

As infecções bacterianas do trato respiratório são complicações importantes em pacientes com AR, sendo causa importante de morbimortalidade. Dessa forma, a vacinação antipneumocócica é indicada em pacientes com AR em terapia imunossupressora, particularmente com agentes biológicos.

Atualmente, são disponíveis a vacina polissacarídica (Pn23), composto polivalente de polissacarídeos capsulares bacterianos purificados, contendo 23 sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* e as vacinas conjugadas (pneumo 7, 10 e 13).

Em um estudo multicêntrico randomizado em pacientes com AR, quatro semanas após a vacina pneumocócica, as percentagens de pacientes com resposta vacinal adequada (aumento do título de ≥ 2 vezes em ≥ 3 de 5 antígenos pneumocócicos) foram semelhantes nos pacientes em uso de adalimumabe *versus* placebo (37,4% e 40,4%, respectivamente). As taxas de soroproteção também foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (adalimumabe: 85,9%, placebo: 81,7%)¹¹.

O uso isolado de MTX ou combinado a alguns anti-TNFs (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) reduziu a eficácia da vacina antipneumocócica em pacientes com AR, enquanto o uso desses biológicos em monoterapia não exerceu influência sobre a resposta vacinal^{11,38-40}. Kapetanovic et al. estudaram 149 pacientes com AR e 47 controles saudáveis imunizados

com a vacina antipneumocócica polissacarídica 23-valente. Quatro a seis semanas após a vacinação, as concentrações de anticorpos pós-vacinação aumentaram significativamente nos dois grupos. Entretanto, pacientes tratados com anti-TNF sem MTX apresentaram melhores respostas imunes comparados aos tratados com associação de anti-TNF e MTX ($P = 0,037$ para o sorotipo 23F e $P = 0,004$ para o sorotipo 6B) ou MTX isolado ($P < 0,001$ para ambos os sorotipos 23F e 6B). Pacientes com AR em monoterapia com MTX apresentaram respostas imunitárias mais baixas, enquanto o uso de prednisolona não influenciou a imunogenicidade nessa população³⁸. Mais recentemente, um estudo avaliou a influência de DMARDs, incluindo metotrexato (MTX) e antagonistas de TNF, na resposta humoral à vacina antipneumocócica conjugada 7-valente em 505 pacientes com AR ou espondiloartrites. Os possíveis fatores preditores de resposta humoral adequada foram analisados por regressão, mostrando que idade mais elevada e tratamento contínuo com MTX foram identificados como preditores de resposta humoral reduzida para ambos os sorotipos 23F e 6B. O diagnóstico de AR e o tratamento atual com anti-TNF não exerceram influência significativa na resposta vacinal⁴⁰. Além disso, as imunogenicidades da vacina antipneumocócica polissacarídica e conjugada se mostraram comparáveis⁴¹.

De forma semelhante, em um estudo com pacientes com artrite psoriásica, a resposta à vacina polissacarídica antipneumocócica não foi prejudicada pelo uso de etanercepte. Ao contrário, a terapia com metotrexato resultou em resposta humoral pobre⁴².

O uso de certolizumabe pegol também não reduziu a resposta à vacina polissacarídica antipneumocócica 23-valente em 176 pacientes com AR. Cinquenta e oito por cento dos pacientes com placebo e 53,3% dos doentes com CZP obtiveram uma resposta imune humoral pneumocócica satisfatória seis semanas após a vacina¹³.

Vários estudos avaliando a influência da vacina antipneumocócica 23-valente em pacientes com artrite reumatoide em uso de tocilizumabe demonstraram que o tratamento com anti-interleucina 6 não influenciou a resposta humoral desses pacientes^{32,33,43}.

As evidências são controversas em relação à resposta antipneumocócica em pacientes com artrite reumatoide tratados com abatacepte, sugerindo benefício da vacina neste grupo de pacientes, porém, com redução da resposta de anticorpos^{30,34,44}.

A redução da resposta à vacina antipneumocócica também foi descrita em estudos que avaliaram a influência do rituximabe em pacientes com artrite reumatoide^{34,45,46}.

Foi realizado um estudo em pacientes com psoríase em uso de ustekinumabe avaliando a resposta imune destes pacientes à vacina polissacarídica antipneumocócica 23-valente. Este estudo demonstrou que o uso prolongado do ustekinumabe (≥ 3 anos) não comprometeu a resposta imune T dependente neste grupo de pacientes⁴⁷.

Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em uso de belimumabe e que receberam vacina antipneumocócica 23-valente e antipneumocócica conjugada 13-valente não apresentaram redução da imunogenicidade^{48,49}.

Vacina anti-hepatite B

O uso de terapia anti-TNF tem sido associado à reativação de infecções crônicas pelo vírus da hepatite B (HBV), com potencial evolução para hepatite fulminante.

Em estudos recentes, a vacina contra hepatite B foi relatada como segura e eficaz em pacientes com AR. Portanto, a vacina contra hepatite B é indicada para pacientes com anticorpos anti-HBs negativos, preferencialmente antes do início do tratamento com biológicos. O uso de anti-TNF pode reduzir significativamente a resposta vacinal⁵⁰. De fato, em pacientes com espondiloartrites, a terapia anti-TNF foi associada a supressão significativa da resposta à vacina contra hepatite B, indicando inibição da resposta humoral primária dependente de células T⁵¹.

A vacina contra a hepatite A é a mais utilizada como vacina de viajantes. As evidências atuais sobre a influência da terapia anti-TNF sobre a resposta vacinal são controversas. Em um estudo multicêntrico prospectivo, 52 pacientes com AR tratados com anti-TNF ($n = 15$), anti-TNF + MTX ou MTX foram imunizados com 2 doses da vacina contra hepatite A. Dez por cento dos pacientes atingiram nível de soroproteção (antiVHA ≥ 20 mUI/mL) um mês após a primeira dose da vacina, 33% após seis meses, antes da segunda dose e 72% após 12 meses. O uso de agentes anti-TNF não se mostrou deletério para a imunogenicidade após duas doses da vacina com intervalo de 6 meses em pacientes com AR⁵². Por outro lado, em um estudo retrospectivo, indivíduos tratados com antagonistas de TNF demonstraram taxas de soroproteção significativamente menores comparados a outros imunossuppressores clássicos. Após a vacinação completa com duas vacinas, as taxas de soroproteção da população total atingiram 95%, enquanto entre os pacientes que utilizavam anti-TNF, 79% foram protegidos após a segunda dose de vacinação⁵³.

A vacina da hepatite B não foi estudada em pacientes com DRA e em uso de outros biológicos.

Vacina antitetânica

A vacina dupla bacteriana adulto (dT) é indicada em adolescentes e adultos. Pacientes com esquema de vacinação antitetânica incompleto (menos de três doses do componente tetânico durante a vida) devem completar o esquema com uma dose da vacina tríplice bacteriana acelular adulto (dTpa) e uma ou duas doses de dT (0-2-6 meses). A vacina dTpa (não contemplada no calendário de rotina) é fortemente indicada para a população idosa. Após o esquema completo, devem ser aplicados reforços a cada 10 anos, antecipados para 5 anos em caso de gravidez ou ferimentos suspeitos para tétano.

Em pacientes com doenças reumatológicas crônicas, vacinas de toxoide tetânico e diftérico são consideradas seguras.

Em um estudo realizado na população pediátrica com 50 pacientes entre 3 e 18 anos com doenças reumatológicas crônicas (artrite idiopática juvenil, poliarterite nodosa, doença mista do tecido conjuntivo, dermatomiosite juvenil e eritema nodoso), o uso da combinação de MTX e anti-TNF foi associado a níveis séricos reduzidos de IgG antitetano após uma dose de reforço vacinal⁵⁴.

TABELA 2

Biológicos e intervalos de descontinuidade para utilização de vacinas vivas atenuadas.

Biológico	Tipo	Meia-vida (dias)
Etanercepte	Anti-TNF	3,5-5,5
Infliximabe	Anti-TNF	9,5
Adalimumabe	Anti-TNF	10-20
Certolizumabe	Anti-TNF	14
Golimumabe	Anti-TNF	14
Abatacepte	Inibidor célula T	12,6
Tocilizumabe	Anti-IL6	11-13
Ustequinumabe	Anti-IL23	21
Secuquinumabe	Anti-IL17	27
Rituximabe	Inibidor célula B	18-22
Belimumabe	AntiBlys	21

Um estudo avaliando pacientes com artrite reumatoide em uso de tocilizumabe e que receberam vacina antitetânica demonstrou que estes pacientes não apresentaram redução da resposta humoral à vacina⁴³.

A resposta de célula T dependente ao antígeno do toxoide tetânico foi preservada em pacientes com artrite reumatoide que receberam rituximabe e vacina antitetânica⁴⁵.

Em pacientes com psoríase, o uso de ustequinumabe a longo prazo não comprometeu a resposta imune T dependente após a vacina antitetânica⁴⁷.

Vacina anti-herpes-zóster

Em um estudo avaliando a associação entre a vacina de herpes-zóster e o risco de infecção por herpes-zóster em pacientes ≥ 60 anos com artrite reumatoide, artrite psoriásica, psoríase, espondilite anquilosante e doença inflamatória intestinal em uso de terapia imunobiológica, dentre os 663 pacientes avaliados, a maioria estava em uso de terapia anti-TNF, mas o estudo também inclui pacientes em uso de abatacepte e rituximabe. Os pacientes em uso não apresentaram herpes-zóster ou varicela até seis semanas após a vacinação⁵⁵.

O momento ideal para a vacinação é de duas a quatro semanas antes do início da terapia imunossupressora para atingir melhor resposta imunológica. Se, no entanto, a espera para começar o tratamento não for possível, as vacinas inativadas podem ser seguramente administradas em pacientes tratados com terapia biológica.

Recomenda-se suspender o agente biológico 5 meias-vidas antes da aplicação de vacinas de agentes vivos. Em pacientes recebendo rituximabe, a vacinação deve ser indicada apenas seis meses após a última dose (Tabela 2).

REFERÊNCIAS

- Bühler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159.
- van Assen S, Bijl M. Immunization of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (the EULAR recommendations). *Lupus*. 2012;21(2):162-7.
- Tanriöver MD, Akar S, Türkçapar N, Karadağ Ö, Ertenli İ, Kiraz S. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(1):29-35.
- Lopez A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Hachulla E, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun*. 2017;80:10-27.
- Brenol CV, Pileggi GS. Vaccination for patients with rheumatoid arthritis: a pressing need. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(1):1-3.
- Brenol CV, da Mota LM, Cruz BA, Pileggi GS, Pereira IA, Rezende LS, et al; Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(1):4-23.
- Pasparakis M, Alexopoulou L, Episkopou V, Kollias G. Immune and inflammatory responses in TNF alpha-deficient mice: a critical requirement for TNF alpha in the formation of primary B cell follicles, follicular dendritic cell networks and germinal centers, and in the maturation of the humoral immune response. *J Exp Med*. 1996;184(4):1397-411.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. Calendários de vacinação. Disponível em: <http://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>. Acesso em junho de 2017.
- Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:713-6.
- Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17:531-3.

11. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007;34:272-9.
12. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:191-4.
13. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de Longueville M, Chartash EK. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol.* 2014;41:648-57.
14. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(4):608-110.
15. Gabay C, Bel M, Combescore C, Ribl C, Meier S, Posfay-Barbe K, et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the A503-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1486-96.
16. Saad CG, Borba EF, Aikawa NE, Silva CA, Pereira RM, Calich AL, et al. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1068-73.
17. Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, Saad CG, Aikawa NE, Calich AL, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2144-7.
18. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:695-700.
19. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Comaheshter D, Levartovsky D, et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:442-7.
20. França ILA, Ribeiro ACM, Aikawa NE, Saad CGS, Moraes JCB, Goldstein-Schainberg Cu, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:2091-8.
21. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bemt BJ, Kroon FP, van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1402-3.
22. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):937-41.
23. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):75-81.
24. Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine.* 2011;29(8):1643-8.
25. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease—a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):695-700.
26. Eisenberg RA, Jawad AF, Boyer J, Maurer K, McDonald K, Prak ET, et al. Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. *J Clin Immunol.* 2013;33(2):388-96.
27. Westra J, van Assen S, Wilting KR, Land J, Horst G, de Haan A, et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(1):40-7.
28. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, Aktas T, Mörner A, Geborek P. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R2.
29. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(3):476-80.
30. Alten R, Bingham CO 3rd, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D, et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:231.
31. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):2006-10.
32. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1362-6.
33. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzaki M, Amamoto T, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):511-6.
34. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R171.
35. Shinoki T, Hara R, Kaneko U, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2012;22(6):871-6.
36. Chioato A, Noseda E, Felix SD, Stevens M, Del Giudice G, Fitoussi S, et al. Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 beta-blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(12):1952-7.
37. Chioato A, Noseda E, Stevens M, Gaitatzis N, Kleinschmidt A, Picaud H. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(10):1597-602.
38. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:106-11.
39. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol.* 2007;34:952-7.
40. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3723-32.
41. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine elicits similar antibody response as standard 23-valent polysaccharide vaccine in adult patients with RA treated with immunomodulating drugs. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1555-61.
42. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol.* 2004;31:1356-61.
43. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleerman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):818-22.

44. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:357.
45. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(1):64-74.
46. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(3):R111.
47. Brodmerkel C, Wadman E, Langley RG, Papp KA, Bourcier M, Poulin Y, et al. Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(10):1122-9.
48. Chatham W, Chadha A, Fettiplace J, Kleoudis C, Bass D, Roth D, et al. A randomized, open-label study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017 Jan 1:961203317703495. doi:10.1177/0961203317703495. [Epub ahead of print]
49. Nagel J, Saxne T, Geborek P, Bengtsson AA, Jacobsen S, Svaerke Joergensen C, et al. Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus*. 2017 Jan 1:961203317695465. doi:10.1177/0961203317695465. [Epub ahead of print].
50. Garrido Lopez BC, Navarro Compain MV, Navarro Sarabia F. Vaccines and chemo-prophylaxis in rheumatoid arthritis: is a vaccine calendar necessary? *Reumatol Clin*. 2011; 7:412-6.
51. Salinas GF, De Rycke L, Barendregt B, Paramarta JE, Hreggvidsdottir H, Cantaert T, et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1037-43.
52. Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven R, Hallén I, Thörner Å, Nordin M, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12:134-42.
53. van den Bijllaardt W, Siers HM, Timmerman-Kok C, Pessers FG, Natrop G, van Baars JF, et al. Seroprotection after hepatitis a vaccination in patients with drug-induced immunosuppression. *J Travel Med*. 2013:278-82.
54. Ingelman-Sundberg HM, Laestadius Å, Chrapkowska C, Mördrup K, Magnusson B, Sundberg E, et al. Diverse effects on vaccine-specific serum IgG titres and memory B cells upon methotrexate and anti-TNF- α therapy in children with rheumatic diseases: A cross-sectional study. *Vaccine*. 2016; 4:1304-11.
55. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012; 308(1):43-9.

Breve revisão sobre a escolha de imunobiológicos na presença de comorbidades: contraindicações relativas e absolutas

RODRIGO LUPINO ASSAD¹

INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, o uso de imunobiológicos em tecidos alvos específicos acarretou a melhora dos desfechos de diversas doenças autoimunes sistêmicas. Entretanto, seus efeitos em outros órgãos ou sistemas, relacionados com as comorbidades, passaram a ser relevantes.

De modo geral, os principais estudos disponíveis e relacionados com as comorbidades são com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica. No entanto, essas informações não permitem extrapolar as evidências a todas as doenças reumáticas, mas sim obter dados com o intuito de colaborar na tomada de decisão.

A Tabela 1 ilustra algumas das comorbidades encontradas em pacientes com doenças autoimunes sistêmicas. No presente artigo serão abordadas as primeiras quatro condições.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SEUS FATORES DE RISCO

Insuficiência cardíaca

Doenças como a artrite reumatoide, espondilite anquilosante e a insuficiência cardíaca têm em comum a presença de elevados níveis de citocinas inflamatórias, principalmente o TNF. Nesse contexto, a tentativa de tratamento da insuficiência cardíaca com anti-TNF pareceu ser uma alternativa. Contudo, o uso de anti-TNF para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (classes funcionais III e IV, NYHA) não demonstrou benefícios e foi associado a elevado número de efeitos adversos e mortalidade, levando à interrupção prematura desses estudos clínicos.

Além disso, alguns indivíduos que não apresentavam história prévia de cardiopatia desenvolveram insuficiência cardíaca com o tratamento, completamente revertida com a suspensão do medicamento anti-TNF. Esse fato levou à suspensão

dos estudos e designou a insuficiência cardíaca grave como contraindicação para a terapia anti-TNF.

Pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional III e IV (NYHA) não devem utilizar anti-TNF.

Pacientes com insuficiência cardíaca com menor repercussão clínica (classe funcional I e II, NYHA) devem ser monitorizados, pois apesar de resultados conflitantes na literatura, existe risco de piora do quadro, especialmente na população idosa.

O rituximabe é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional IV (NYHA).

Insuficiência coronariana e acidente vasculoencefálico

Nenhum dos medicamentos imunobiológicos mostrou aumento de risco de doenças vasculares “oclusivas”.

De fato, relatos da literatura mostram que o controle da doença de base reduz o risco cardiovascular; portanto, o uso de qualquer medicamento que reduza a atividade da doença reduzirá o risco de isquemia tecidual secundária à oclusão dos vasos sanguíneos.

Aparentemente, não há efeito direto do medicamento biológico na redução do risco, mas sim pelo controle da doença, que pode ser obtido com quaisquer drogas modificadoras do curso das doenças reumáticas, sintéticas ou biológicas.

Histórico de acidente vasculoencefálico não contraindica nenhum dos agentes biológicos disponíveis.

DOENÇAS PULMONARES

Doença pulmonar obstrutiva crônica

A avaliação pulmonar antes do início de qualquer terapia biológica é relevante. De modo geral, o uso de anti-TNF é de escolha para os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Em contrapartida, o uso de abatacepte deve ser evitado.

1. Médico reumatologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

E-mail para contato: rodluppinoassad@gmail.com.

Como citar este artigo: Assad RL. Breve revisão sobre a escolha de imunobiológicos na presença de comorbidades: contraindicações relativas e absolutas. Rev Paul Reumatol. 2017 jan-mar;16(1):16-8.

O autor não contou com apoio financeiro.

O autor declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

TABELA 1

Possíveis comorbidades em pacientes com doenças autoimunes sistêmicas.

Condição	Exemplos
Doenças cardiovasculares e seus fatores de risco	Insuficiência cardíaca Insuficiência coronariana Acidente vasculocerebral
Doenças pulmonares	Doença pulmonar obstrutiva crônica
Doenças neurológicas	Doenças desmielinizantes
Doenças gastrointestinais	Doença inflamatória intestinal Doença diverticular do cólon
Neoplasias	Linfoma
Infecções	Tuberculose, vírus de imunodeficiência humana (HIV), imunodeficiência não HIV, sífilis, doença de Chagas, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, infecção urinária de repetição

TABELA 2

Revisão sobre diferentes mecanismos de ação e seu uso na presença de comorbidades.

	Anti-TNF	Anti-CD20	Anticoest CTLA4	Anti-IL6	Anti-IL12-23	Anti-IL 17A
IC	X	E	+	0	0	0
Dcv	?	SE	+	+	?	?
Neop	?	+	X	0	0	0
Linf	X	++	X	0	0	0
DDesm	X	+	+	E	+	SE
DII	+++	0	0	?	+	E
Divert	+	E	+	E	?	SE
DPOC	+	E	X	?	?	0
Uveíte	++	?	SE	+	?	SE
Imundef	?	X	?	E	SE	E
HIV	E	X	SE	E	SE	?
Hep B	E	E	E	?	?	0
Hep C	+*	E	E	?	SE	0
TB lat	E	E?	+	?	+	0
Itu rep	E	E	SE	E	E	SE

+* Etanercepte; +++ Somente os monoclonais.

X Contraindicado

E Evitar uso ou usar com cautela com base na opinião de especialistas

? Resultados conflitantes

0 Sem relatos

SE Sem estudos ou evidências

+ Terapia preferencial por opinião de especialistas

++ Evidência para uso preferencial

Abreviações dos medicamentos: Anti-TNF – anticorpos contra fator de necrose tumoral; Anti-CD20 – anticorpos contra receptor CD20 do linfócito B; Anticoest CTLA4 – anticorpo contra receptor da coestimulação entre linfócitos T e B; Anti-IL6 – anticorpo contra interleucina; Anti-IL12-23 – anticorpo contra interleucina 12 e interleucina 23; Anti-IL17A – anticorpo contra interleucina 17 A.

Abreviações das comorbidades: IC – insuficiência cardíaca; Dcv – doença cardiovascular; Neop – neoplasia; Linf – linfoma; DDesm – doença desmielinizante; DII – doença inflamatória intestinal; Divert – diverticulite; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; Imundef – imunodeficiência; HIV – vírus da imunodeficiência humana; Hep B – hepatite B; Hep C – hepatite C; TB lat – tuberculose latente; Itu rep – infecção de trato urinário de repetição.

DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Doenças desmielinizantes

Antes de se iniciar particularmente um anti-TNF, deve-se avaliar a possibilidade de envolvimento neurológico. O uso de agentes anti-TNF é contraindicado em pacientes com doença desmielinizante, sobretudo em pacientes com diagnóstico atual ou prévio de neurite óptica, esclerose múltipla, neuropatia periférica desmielinizante. Caso seja necessária a reintrodução de um biológico, por exemplo em artrite reumatoide, a preferência deve ser para agentes não anti-TNF, como rituximabe ou abatacepte.

DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

Doença inflamatória intestinal e doença diverticular do cólon

Pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam maior benefício com o uso de infliximabe, adalimumabe, certolizumabe e ustekinumabe. Entretanto, em pacientes com doença intestinal ativa, assim como com candidíase oral ou esofágico, deve-se evitar o uso de sekukinumabe.

Em pacientes com histórico de doença diverticular do cólon, deve-se evitar o uso de tocilizumabe.

Em pacientes com histórico de colite pseudomembranosa (*Clostridium difficile*), deve-se evitar o uso de anti-TNFs, tocilizumabe, ustekinumabe. Não há relatos a respeito de outros medicamentos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Tabela 2 apresenta sugestões para a escolha do imunobiológico, porém, a escolha deve ser sempre individualizada, não somente baseada na doença de base, tampouco em uma comorbidade. A escolha do tratamento como um todo deve levar em conta aspectos clínicos (doença de base e comorbidades), sociais, econômicos e culturais, e sempre ser compartilhada com o paciente.

REFERÊNCIAS

1. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GRC, Laurindo IMM, Pereira IA, Carvalho JF, Bertolo MB, Pinheiro MM, Freitas MVC, Silva NA, Louzada-Júnior P, Sampaio-Barros PD, Giorgi RDN, Lima RAC, Andrade LEC. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55:281-309.
2. Tiippana-Kinnunen T, Kautiainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M. Co-morbidities in Finnish patients with rheumatoid arthritis: 15-year follow-up. *Scand J Rheumatol.* 2013;42:451-6.
3. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Eng J Med.* 1990;323:236-41.
4. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:559-61.
5. Cacciapaglia F, Navarini L, Menna P, Salvatorelli E, Minotti G, Afeltra A. Cardiovascular safety of anti-TNF-alpha therapies: facts and unsettled issues. *Autoimmun Rev.* 2011;10:631-5.
6. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, Ferraccioli G, Gottenberg JE, Isaacs J, Kvien TK, Mariette X, Martin-Mola E, Pavelka K, Tak PP, van der Heijde D, van Vollenhoven RF, Emery P; Rituximab Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:909-20.
7. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol.* 2015;42:1767-80.
8. Monti S, Klersy C, Gorla R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Pellerito R, et al. Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry. *Clin Rheumatol.* 2017;36:753-61.
9. Bengtsson K, Jacobsson LT, Rydberg B, Kvist G, Torstenson T, Dehlin M, et al. Comparisons between comorbid conditions and health care consumption in rheumatoid arthritis patients with or without biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: a register-based study. *Musculoskelet Disord.* 2016;17:499.
10. Jacobi A, Rustenbach SJ, Augustin M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2016;55:296-302.
11. Richards J. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ.* 2015;351:h3658.
12. Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:183.

Manejo de intercorrências durante o uso dos imunobiológicos: infecções, gestação e neoplasias

THAUANA L. OLIVEIRA¹ | BRUNA SAVIOLI²
VANESSA MAGALHÃES² | MARCELO M. PINHEIRO³

INTRODUÇÃO

Os agentes imunobiológicos (ImBiol) têm sido cada vez mais utilizados no tratamento de artropatias inflamatórias crônicas (AICs) e doenças reumatológicas autoimunes (DRAI). O entendimento de seu mecanismo de ação, farmacocinética e reações adversas é fundamental para o planejamento terapêutico, tomada de decisão e manejo das intercorrências que possam acontecer ao longo do tratamento, sejam elas diretamente relacionadas ou não aos ImBiol¹. Nosso objetivo é apontar as principais condutas que o reumatologista deveria tomar diante das situações listadas a seguir, de modo prático, e baseadas na literatura vigente.

TUBERCULOSE

Os bloqueadores do tumor de necrose tumoral (TNF α) são importantes agentes terapêuticos usados para o controle da dor e da atividade inflamatória, que promovem melhora da qualidade de vida e função de pacientes com AICs, incluindo artrite reumatoide (AR)², artrite psoriásica (APs)³ e espondilite anquilosante (EA)⁴. No entanto, eles têm sido implicados no incremento do risco de reativação da infecção tuberculose latente (ITbL), sobretudo os monoclonais⁵. Nesse cenário, o quadro clínico da tuberculose (Tb) ativa, em geral, tem instalação mais aguda e ocorre nos primeiros 6 a 12 meses de exposição às medicações, podendo ser grave, com formas extrapulmonares ou miliares, e ocasionando dificuldade para o manuseio clínico da doença de base, com maior taxa de morbidade e mortalidade. Os principais mecanismos fisiopatogênicos envolvidos estão relacionados à desorganização do granuloma após o bloqueio do TNF α em pacientes com quadros latentes, mas também pela reexposição à micobactéria⁶. Por outro lado, outros ImBiol que não possuem alvo específico direcionado contra o TNF α têm menor probabilidade de reativação

da ITbL, incluindo o antagonismo do linfócito B (rituximabe – RTX e belimumabe – BEL), coestimulação via CTLA-4 (abatacepte – ABA), ou interleucinas, como a IL-1 (anakinra e canakinumabe) IL-6 (tocilizumabe – TCZ), IL12-23 (ustequinumabe – UST) e IL-17 (secuquinumabe – SEK)⁷.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, aproximadamente, um terço da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*⁸. O Brasil, ainda, é um dos 22 países responsáveis por 90% dos casos de Tb no mundo, com incidência dependendo da região, variando de 30 casos para cada 100 mil habitantes nas Regiões Sul e Centro-Oeste até 50 casos para cada 100 mil habitantes nas Regiões Norte, Nordeste e Sudeste. De acordo com os dados do Ministério da Saúde, homens e o grupo etário de 45 a 59 anos de idade são os mais acometidos⁹. Após exposição aos bloqueadores do TNF α , a incidência de Tb é cerca de 2-3 vezes maior do que a da população geral (86,93 casos/100.000 pessoa-anos vs. 35,79 casos/100.000 pessoa-anos, respectivamente)¹⁰.

Diante desse maior risco, diversas estratégias foram idealizadas com o objetivo de minimizá-lo, especialmente pela implementação sistemática de recomendações para a identificação da ITbL antes do início da terapêutica anti-TNF α , incluindo o PPD, a radiografia simples de tórax e a verificação de dados epidemiológicos, bem como o uso de isoniazida (INH) por 6 a 9 meses naqueles com algum dos testes positivos. Com essas simples medidas, a incidência caiu significativamente de 522/100 mil para 117/100 mil paciente-anos¹¹. Recentemente, essa estratégia foi avaliada na população brasileira de pacientes com AR, sugerindo que também é válida, segura e eficiente mesmo em um país endêmico para Tb¹².

No entanto, têm sido observados casos de Tb mesmo naqueles com investigação inicial negativa para a ITbL, sobretudo em pacientes com EA¹⁰, um dado interessante e diferente do relatado em países do Hemisfério Norte após a implementação das

1. Mestre em Ciências da Saúde aplicadas à Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.
2. Pós-graduação em Ciências da Saúde aplicadas à Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.
3. Assistente-doutor e chefe do Setor de Espondiloartrites da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

E-mail para contato: mpinheiro@uol.com.br.

Como citar este artigo: Oliveira TL, Savioli B, Magalhães V, Pinheiro MM. Manejo de intercorrências durante o uso dos imunobiológicos: infecções, gestação e neoplasias. Rev Paul Reumatol. 2017 jan-mar;16(1):19-25.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

medidas de prevenção. Sendo assim, o surgimento de Tb ativa é um relevante problema para médicos que lidam com ImBiol, sobretudo os antagonistas do TNF α , uma vez que não existe método padrão-ouro para o diagnóstico da ITbL, incluindo os IGRAs (*interferon gamma release assays*)¹³.

Considera-se o intervalo de quatro semanas entre o início do tratamento da ITbL e a introdução dos ImBiol¹⁴, mas com manutenção da INH por seis meses. No entanto, não existem dados robustos de quando deveriam ser reiniciados em casos de doença ativa, que surge em vigência dos ImBiol, bem como não há consenso sobre qual a conduta mais apropriada para tratar a AIC de base. A maioria das recomendações é de interrupção mandatória dos ImBiol durante todo o tempo de tratamento da Tb ativa com o esquema RIPE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), por 6 a 12 meses, com monitoramento intensivo das toxicidades, devido às medicações concomitantes e reinício após seu término. Contudo, alguns autores, especialmente coreanos, advogam a reintrodução dos ImBiol logo após quatro semanas de terapia RIPE, de modo semelhante ao que é estabelecido para ITbL¹⁵. É importante ressaltar que, uma vez adequadamente tratado com RIPE (Tb ativa) ou INH (ITbL), o paciente não precisa ser novamente tratado.

Mais recentemente, um manual de condutas, baseado em revisão da literatura e opinião consensual de reumatologistas italianos, estabeleceu uma nova estratégia de como melhor lidar com esse desafio na prática clínica. Primeiramente, o médico deve individualizar o risco de cada paciente. Como não existe um escore validado para identificar o maior risco de Tb ativa em pacientes expostos aos anti-TNF α , a força-tarefa italiana – SAFE BIO (*Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy*), propôs a estratificação dos pacientes considerando os fatores de risco, a

atividade da doença e o agente ImBiol a ser escolhido. Assim, recomendam a ponderação de dados epidemiológicos (contato domiciliar ou laboral, doença prévia por micobactérias, presidiários, moradores de rua, entre outros); comorbidades como diabetes *mellitus*, doença renal crônica (em conservador ou tratamento dialítico), DPOC, desnutrição e HIV; tabagismo; uso concomitante de glicocorticosteroides (GCs), metotrexato (MTX) ou leflunomida (LEF), que sabidamente aumentam o risco *per se*. Os valores de risco relativo tiveram uma distribuição bimodal (abaixo ou acima de 10). Na categoria de baixo risco, foram incluídos os fatores de risco associados com as situações socioeconômicas desfavoráveis, imigração para países ou regiões endêmicas e condições de trabalho de alto risco. Aqueles com dois ou mais fatores de risco já deveriam ser considerados como alto risco¹⁶.

Enfatizaram, ainda, que fármacos modificadores do curso de doença (FMCD) com baixo risco de reativação de Tb, como hidroxicloroquina e sulfassalazina, poderiam ser usados, de acordo com a respectiva doença de base. Com relação aos ImBiol, recomendam, de modo geral, sua interrupção logo que o diagnóstico de Tb tenha sido feito, e a reintrodução, apenas após o término do esquema RIPE. No entanto, fazem algumas ressalvas para pacientes mais graves ou com atividade intensa durante esse intervalo de tempo, baseando-se nos instrumentos tradicionalmente usados, incluindo DAS28, ASDAS e PASI. Nessas situações, outros mecanismos de ação poderiam ser usados após dois meses de esquema RIPE. Se não houver outra opção diferente do bloqueio do TNF α , recomendam o uso do etanercepte (ETA) (Tabela 1).

Outras estratégias interessantes incluem a infiltração intra-articular com GCs em quadros periféricos, durante o período de Tb ativa, bem como o uso de GCs tópicos para lesões psoriásicas e o compartilhamento do problema com o paciente¹⁶.

TABELA 1

Estratégias de conduta para o manuseio de pacientes que desenvolvem tuberculose em vigência de agentes imunobiológicos, de acordo com a doença reumática de base e a intensidade da atividade da doença.

Doença	Atividade da doença	Abordagem
AR	DAS28 < 3,2 DAS28 3,3-5,0 DAS28 > 5,1	AINEs, analgésicos, SSZ, HCQ; reinício de biológicos após seis meses RIPE Após dois meses RIPE, GCs, MTX ou CsA podem ser usados; reinício biológicos após seis meses RIPE Após dois meses RIPE, pode iniciar biológicos de baixo risco: TCZ, RTX, ABA
APs	DAS28 < 3,2 DAS28 3,3-5,0 DAS28 > 5,1	AINEs, analgésicos, SSZ; reinício de biológicos após seis meses RIPE Após dois meses RIPE, GCs, MTX ou CsA podem ser usados; reinício biológicos após seis meses RIPE Após dois meses RIPE, pode-se iniciar biológicos de baixo risco: UST, SEK ou ETA
EpA axial/ EA	ASDAS < 1,3 ASDAS 1,4-2,0 ASDAS 2,1-3,5	AINEs demanda; reinício de biológicos após seis meses RIPE AINEs contínuo; reinício de biológicos após seis meses RIPE Após dois meses RIPE, se houver má resposta aos AINEs, o anti-TNF pode ser reintroduzido, com preferência pelo ETA

AR – artrite reumatoide; APs – artrite psoriásica; EpA – espondiloartrite; EA – espondilite anquilosante; AINEs – anti-inflamatórios não esteroidais; SSZ – sulfassalazina; HCQ – hidroxicloroquina; GCs – glicocorticosteroides; MTX – metotrexato; CsA – ciclosporina A; RIPE – rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol; TCZ – tocilizumabe; RTX – rituximabe; ABA – abatacepte; UST – uestequinumabe; SEK – secuquinumabe; ETA – etanercepte; DAS – disease activity score; ASDAS – *ankylosing spondylitis disease activity score*.

Adaptado de Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, Sanduzzi A, Matucci A, Prignano F, Conversano M, Goletti D; SAFE BIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy). Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015 Jun;14(6):503-9.

HERPES-ZÓSTER

O herpes-zóster (HZ) é causado pela reativação do vírus varicela-zóster (VZV) e pacientes imunocomprometidos têm risco aumentado, principalmente quando há diminuição da imunidade celular¹⁷. A menor resposta imunológica celular, ocasionada pelo envelhecimento, doença ou tratamento imunossupressor, pode explicar o aumento de HZ nessas populações. Episódios assintomáticos de reativação ou exposição ao VZV exógeno ajudam a manter a imunidade contra o vírus¹⁷. A incidência anual de HZ aumenta com a idade e varia de 4 por 1.000 pacientes, na quinta década de vida, a 11 por 1.000 pacientes, na oitava década, com predileção por mulheres. Estima-se o risco ao longo da vida em 10-20% na população saudável¹⁸.

O tratamento de enfermidades inflamatórias sistêmicas, especialmente nos pacientes em uso dos ImBiol, tem sido considerado fator de risco para formas graves do HZ¹⁷. Em geral, a infecção pelo HZ é autolimitada e ocasiona quadros leves em imunocompetentes. No entanto, em idosos e/ou imunocomprometidos, tem importante mortalidade e dor debilitante, principalmente nas formas graves^{19,20}. Os FMCDs sintéticos, como ciclofosfamida (CYC), azatioprina (AZA) e leflunomida (LEF), aumentam o risco de HZ, sobretudo quando associados aos GCs. Por outro lado, o MTX parece conferir risco menor¹⁷.

Embora existam dados conflitantes sobre a prevalência e incidência de HZ em pacientes que usam os ImBiol, especialmente pela possibilidade de subnotificação²⁰, a maioria dos estudos demonstra risco 2-4 vezes quando comparado aos outros FMCDs sintéticos tradicionais¹⁷. A incidência de HZ grave, com necessidade de internação e terapia endovenosa, foi ainda mais elevada em pacientes em uso de antagonistas do TNF α associado a outros FMCDs e GCs²⁰. O uso concomitante de GCs é o principal fator de risco para HZ, sendo esse diretamente proporcional à dose e ao tempo de uso da medicação^{17,20}. Observa-se aumento do risco de HZ superior a 60% em pacientes expostos aos bloqueadores do TNF α , com média anual de três casos para cada 1.000 indivíduos. As proporções de HZ grave variaram de 5% a 20% em pacientes com terapia anti-TNF α e de 2% a 5,5% naqueles em uso de FMCD convencionais²⁰.

Entre os diferentes medicamentos anti-TNF α , aparentemente o maior risco está relacionado com o uso do infliximabe (IFX) e o menor, com ETA e adalimumabe (ADA). Estes estudos, contudo, têm amostras pequenas e sem seguimento em longo prazo^{17,19,20}.

Outra medicação que se destaca pelo risco aumentado de HZ é o tofacitinibe (TOFA), principalmente quando associado aos GCs. Em pacientes com AR recebendo TOFA, o risco é o dobro daqueles em uso de inibidores do TNF α . O principal mecanismo para explicar a maior probabilidade está relacionado com a atenuação da ação ao interferon, elemento primordial na resposta antiviral^{17,19}. Todavia, apesar de aumentar a incidência do HZ, o TOFA, assim como outras drogas inibidoras de JAK-1 e JAK-2, não conferem risco aumentado de formas disseminadas ou invasivas do HZ¹⁹.

Após o diagnóstico de HZ, a farmacoterapia antiviral (aciclovir ou valaciclovir) deve ter início imediato e o ImBiol deve ser suspenso²¹. A reintrodução do ImBiol pode ser feita após 4 a 8 semanas da infecção, dependendo da atividade da doença

reumática de base e com tomada de decisão compartilhada com o paciente. Além disso, recomenda-se avaliar a necessidade de tratamento profilático sistemático para pacientes com história de infecções herpéticas ou mesmo a contraindicação de bloqueadores de TNF α ou TOFA em indivíduos com histórico de infecções herpéticas graves ou de repetição²².

A vacinação contra HZ é segura e está recomendada previamente ao início dos ImBiol ou durante alguma interrupção temporária²⁰. Uma vez que a vacina contém o vírus vivo atenuado, em titulação elevada, é contraindicada em pacientes em uso de ImBiol, imunocomprometidos ou em pacientes em uso de terapia com GCs (dose \geq 20 mg prednisona/dia) por mais de duas semanas²⁰. A terapia com GCs em altas doses deve ser interrompida, pelo menos, quatro semanas antes de considerar a administração da vacina¹⁷. A eficácia da vacina declina ao longo do tempo, devido à redução da imunidade celular. Em pacientes em uso de ImBiol, esse declínio ocorre mais rapidamente, cerca de cinco anos após a vacinação. Ainda assim, a vacina é eficaz^{20,22}. Não existem recomendações formais sobre o reforço da vacina contra o HZ nesse grupo de risco²⁰.

Desde 2008, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomenda o uso da vacina em adultos com mais de 60 anos de idade. Em 2011, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a vacinação a partir dos 50 anos²². O *European League Against Rheumatism* (Eular) indica a vacinação para a prevenção da infecção em pacientes selecionados. Outras sociedades e organizações de forte influência nas diretrizes da especialidade, como o *American College of Rheumatology* (ACR), o ACIP e a *Canadian Rheumatology Association*, recomendam a vacina em pacientes com AICs e DRAIs. As únicas contraindicações são o seu uso durante o tratamento com ImBiol ou elevadas doses de GCs. Quando em uso de ImBiol, recomenda-se suspendê-los por, pelo menos, cinco meias-vidas antes de prescrever vacinas vivas atenuadas (Tabela 2). A exceção é o RTX, que deve ser feita após seis meses da infusão²².

Com relação ao momento ideal para a vacinação, há consenso de que a administração de vacinas com antecedência de duas a quatro semanas do início da terapia imunossupressora maximiza a resposta imune, com maior taxa de soroconversão e soroproteção²².

GESTAÇÃO

Até a década de 1980, os reumatologistas recomendavam que as pacientes evitassem a gestação, pois o risco de complicações maternas e fetais era desconhecido. Além disso, grande parcela de pacientes apresentava complicações estruturais e anatômicas, associadas ao curso desfavorável de suas doenças, limitando a gestação a termo e com maior chance de perdas fetais e complicações obstétricas do binômio maternofetal, incluindo retardo do crescimento e óbito fetal intrauterino, diabetes gestacional e eclâmpsia²³. No entanto, esse cenário mudou após o melhor controle das AICs e DRAIs de base e, sobretudo, com o advento dos ImBiol.

O tratamento adequado de mulheres em idade reprodutiva é fundamental para evitar a atividade de doença, porém, torna-se uma ameaça para a formação fetal não programa-

da. Sendo assim, o reumatologista ocupa um papel crucial ao discutir o planejamento familiar com as pacientes em idade reprodutiva e realizar ajustes necessários para garantir a segurança materna e fetal²³.

Existem, entretanto, poucos estudos prospectivos com Im-Biol em gestantes e lactantes, sendo a maioria dos dados provenientes de estudos retrospectivos e de registro ou relatos de caso. Portanto, em muitas situações, a opinião do especialista é a única fonte única para definição de manutenção ou troca de terapêutica. O risco para o feto ante a terapêutica instituída deverá ser comparado com o risco de atividade de doença, na ausência de tratamento, tanto para o feto quanto para a gestante.

Com relação aos bloqueadores do TNF α , o IFX é o que possui maior número de descrições na literatura. Segundo a metanálise publicada em 2016, o IFX foi utilizado em 1.161 gestações, sendo descritas 9,5% de perdas fetais após a 20ª semana e 2,6% de malformações congênitas, valores semelhantes aos do grupo controle. Com base nesses achados, o IFX pode ser utilizado na gestante até a 20ª semana e poderá ser continuado durante toda a gestação, quando necessário²⁴. O IFX é, inclusive, compatível com a amamentação. Por ser capaz de cruzar a barreira placentária, o IFX é encontrado no sangue do recém-nascido até o sexto mês. Por esse motivo, recomenda-se adiar a vacinação com vírus vivo em recém-nascidos de mães em uso de IFX²⁵.

O uso do ADA foi descrito em 524 gestações e não foi associado a maior risco de perdas fetais, embora um único estudo tenha demonstrado maior taxa de malformações congênitas. Assim, de modo geral, considera-se o uso seguro até a 20ª semana de gestação e o período poderá ser estendido conforme a necessidade. O ADA também é seguro durante a lactação. Da mesma forma, o uso do certolizumabe pegol (CZP) foi descrito em 362 gestações em estudos prospectivos e relatos de caso e não apresentou diferenças entre as taxas de malformações congênitas e perdas fetais quando comparado ao grupo controle. Dessa forma, considera-se seguro o uso do CZP, com as mesmas recomendações descritas para o ADA²⁴. O ETA e o CZP são considerados os anti-TNF α com menor taxa de passagem

placentária²⁶ e podem ser continuados na gestante até 30-32 semanas ou, até o seu término, quando for necessário, sendo também permitido durante a amamentação²⁴. Por fim, o golimumabe (GOL) foi descrito em 50 gestações e teve um relato de efeito indesejável na gravidez (perda fetal), quando usado em associação com MTX. Outros estudos não encontraram resultados semelhantes. Recomenda-se, então, a troca de GOL, quando possível, por escassez de estudos que suportem sua segurança na gestação e lactação²⁴.

O uso do ABA foi relatado em 152 gestações e esteve associado com maiores taxas de malformações e perdas fetais, quando associado com MTX²⁴. Diante disso e da escassez de estudos prospectivos, o ABA deve ser evitado durante a gestação e a lactação^{24,27}. O TCZ foi relacionado com maior risco de perdas fetais, quando em associação com MTX. Foram 218 gestantes descritas em séries de casos e, pela ausência de dados robustos, seu uso deve ser evitado em gestantes e lactantes²⁴. O RTX foi descrito em 256 gestações e aumentou o risco de depleção fetal de linfócitos B e outras citopenias. Assim, deve ser evitado durante a gestação. Em casos extremos, pode-se considerar o uso até a 8ª semana. Não existem dados que suportem o uso de RTX na amamentação²⁴. O UST foi descrito em 108 gestações, sem aumento dos riscos fetais, porém, foram estudos do tipo caso controle, que não definem a segurança do uso da medicação. Portanto, é recomendado que ocorra a troca de terapêutica na gestante em uso de UST²⁴.

O BEL foi descrito em apenas 153 pacientes gestantes e esteve relacionado com maiores taxas de perdas fetais e malformações congênitas. Os dados são duvidosos pelo excesso de fatores confundidores. Não existem dados de grupo controle para melhor comparar os dados de segurança em mulheres com lúpus e tratamento convencional. Por esse motivo, considera-se evitar o uso de BEL durante toda a gestação e lactação^{24,28}.

Assim, os estudos publicados até o momento, por questões éticas, não são capazes de assegurar o uso da maioria dos Im-Biol, sendo o seu uso recomendado de acordo com o risco-benefício em cada paciente.

TABELA 2

Biológicos utilizados em reumatologia e intervalo de descontinuidade para utilização de vacinas vivas atenuadas²².

Biológico	Mecanismo de ação	Indicação	Meia-vida
Infliximabe	Anti-TNF α	DII, AR, EA, APs, psoríase	10 dias
Etanercepte	Anti-TNF α	AR, AIJ, APs, EA, psoríase	5 dias
Golimumabe	Anti-TNF α	AR, EA, APs	14 dias
Certolizumabe	Anti-TNF α	AR, DII	14 dias
Adalimumabe	Anti-TNF α	AR, EA, APs, DII, psoríase	14 dias
Abatacepte	CTLA4	AR, AIJ	14 dias
Belimumabe	Anti-blys	LES	21 dias
Ustequinumabe	Anti-IL 12-23	APs, psoríase	21 dias
Canaquinumabe	Anti-IL 1	CAPS	21 dias
Tocilizumabe	Anti-IL 6	AR, AIJ sistêmica	14 dias

AR – artrite reumatoide; APs – artrite psoriásica; AIJ – artrite idiopática juvenil; blys – B-lymphocyte stimulator; CAPS – cryopyrin-associated periodic syndrome; DII – doenças inflamatórias intestinais; EA – espondilite anquilosante; LES – lúpus eritematoso sistêmico.

INFECÇÃO DE PRÓTESES ARTICULARES

A colocação de próteses articulares tem se tornado cada vez mais frequente, principalmente em quadril e joelho, em pacientes com AICs, e 1% a 5% delas pode apresentar infecção ao longo do tempo. A infecção protética é menos frequente do que a perda mecânica, porém, é considerada a mais temida das complicações, pois ocasiona internações prolongadas, antibioticoterapia de largo espectro e maior chance de resistência antimicrobiana e atraso de eficiência do tratamento pela presença de biofilme, bem como intervenções cirúrgicas repetidas e perda definitiva do implante²⁹.

Os principais fatores de risco associados à infecção de prótese articular incluem: idade avançada, desnutrição, obesidade, diabetes, infecção pelo HIV em estágio avançado, presença de foco infeccioso a distância e antecedente de artroscopia ou infecção prévia em artroplastia³⁰. Pacientes com AR ou APs têm maior risco de infecção pós-operatória, sendo estimado em 3 a 8 vezes maior que em outras AICs e DRAIs³⁰. Nesses pacientes, portanto, o risco de infecção de prótese articular é multifatorial, incluindo aspectos relacionados com a própria doença de base, terapêutica utilizada e presença do implante *per se*, diminuindo em mais de 100.000 vezes o tamanho do inóculo bacteriano necessário para que ocorra infecção³¹.

A taxa de infecção da prótese em pacientes com AR chega a 2,3% no primeiro ano, e alcança 5,4% em cinco anos³². O uso de ImBiol, como anti-TNF α ou anti-IL6, aumentou o risco de infecção após artroplastia nos pacientes reumatológicos³⁰. Um estudo de série de casos avaliou o risco de infecção de prótese em pacientes em uso de FMCD sintéticas e biológicas e identificou risco maior em pacientes em uso de inibidores do TNF α , sobretudo expostos ao IFX e ETA³³.

Por esse motivo, o ACR recomenda a suspensão do ImBiol em período anterior ao procedimento cirúrgico, avaliando-se o risco de possível atividade de doença e a meia-vida das medicações (Tabela 2)³⁴. Na prática clínica, a interrupção prévia do ImBiol deve ser individualizada. Alguns estudos sugerem suspensão da medicação durante um ciclo anterior ao procedimento e reintrodução em 1 a 2 semanas da cirurgia. Existe, também, a recomendação de que a reintrodução do ImBiol seja relacionada à técnica e ao tipo de cirurgia. Nos pacientes submetidos a artroplastias em dois tempos, recomenda-se que o ImBiol só seja reintroduzido quando a ferida operatória mostrar sinais de cicatrização. Naqueles pacientes submetidos a cirurgias em um único momento, o tempo para reintrodução do ImBiol está relacionado com o término da antibioticoterapia²⁹.

A literatura apresenta escassez de dados relacionados com infecções de próteses articulares em pacientes com AICs e DRAIs em uso de ImBiol. Diante do crescente uso de tais medicações e da maior sobrevivência de nossos pacientes, torna-se necessário que novos estudos sejam realizados para elucidação do manejo adequado de tais complicações.

NEOPLASIAS

A avaliação do risco de neoplasias em pacientes com AICs e DRAIs é complexa e diversos aspectos precisam ser considerados, tais como ajuste para a faixa etária e comparação com

a população geral; fatores de risco tradicionais, sobretudo o tabagismo; causalidade e relação temporal (se o surgimento do câncer se deu antes ou depois da DRAI ou do tratamento instituído)³⁵.

De modo geral, a frequência de malignidade em pacientes usando ImBiol é baixa e é tempo-dependente ao período de exposição à medicação. Assim, os dados provenientes de ensaios clínicos e randomizados (ECR) não são suficientes para esse propósito, uma vez que o tempo de observação é limitado. Metanálises e estudos em longo prazo permitem avaliação mais consistente do risco de neoplasias. Contudo, esses estudos excluem pacientes com múltiplas comorbidades e com diagnóstico prévio de neoplasia. Nesse sentido, estudos observacionais e populacionais, como os registros, possibilitam o seguimento de pacientes em cenário de vida real, mas é possível que outros fatores de risco para neoplasias não identificados interfiram nos resultados³⁵.

A AR possui mais estudos relacionados com o risco de neoplasias. Sabe-se que pacientes com AR apresentam risco aumentado de linfoma, leucemias e câncer de pulmão em comparação com a população geral, mas um menor risco de neoplasia colorretal e de mama³⁶. Na EA e na APs, não parece haver aumento consistente do risco de tumores sólidos e doenças linfoproliferativas³⁷.

RISCO DE NEOPLASIAS E OS DIFERENTES IMBIOL

Bloqueadores do TNF α

A maior parte dos dados de segurança está relacionada com os três primeiros anti-TNF α : ETA, ADA e IFX. De modo geral, os dados de registros observacionais não evidenciaram aumento do risco de tumores sólidos. Uma metanálise com todos os sete registros em AR (RABBIT – *Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy*, ARTIS – *Antirheumatic Therapies in Sweden*, BIOBADASER – *Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología*, LOHREN – *Lombardy Rheumatology Network*, NDBRB – *National Data Bank for Rheumatic Diseases*, CORRONA – *Consortium of Rheumatology Researchers of North America* e BSRBR – *British Society for Rheumatology Biologics Registers*) estimou o risco de tumores sólidos como não significativamente associados (RR = 0,95; IC 95% 0,85-1,05)³⁸. Da mesma forma, o DANBIO (*Danish Nationwide Biologic*) também não observou aumento do risco de neoplasias sólidas em pacientes com EA tratados com anti-TNF α quando comparados a pacientes que nunca os utilizaram (RR = 0,8; IC 95% 0,7-1,0)³⁹.

Por outro lado, a situação é diferente com relação aos tumores de pele. A metanálise que incluiu os dados de 76 ECR evidenciou aumento significativo do risco de tumores de pele não melanoma (TPNM) em pacientes tratados com anti-TNF α (HR = 2,02; IC 1,11-3,95)⁴⁰. Da mesma forma, outra metanálise com a inclusão de quatro registros também confirmou esse achado (RR = 1,33; IC 95% 1,06-1,6)⁴¹.

Com relação aos linfomas, é importante observar o subtipo antes da avaliação de risco relativa aos biológicos, embora esse aspecto seja pouco avaliado nos estudos. O subtipo mais associado à atividade da doença é o linfoma difuso de grandes

células B, na AR, e linfoma de tecido linfóide associado à mucosa (MALT), na síndrome de Sjögren. Em contrapartida, o linfoma associado à imunossupressão tem características da doença linfoproliferativa pós-transplante. Os estudos observacionais e suas metanálises mostraram aumento do risco de linfoma em pacientes com AR tratados com inibidores do TNF α com relação à população geral, mas não comparados àqueles tratados com FMCD sintéticos³⁸.

Biológicos não anti-TNF α

Na metanálise que incluiu todos os ImBiol, nenhum risco de malignidade foi observado em qualquer um deles, mas foram, apenas, quatro estudos incluídos para aqueles não anti-TNF α ⁴².

Com relação ao RTX, no estudo de seguimento de quase quatro mil pacientes ao longo de 11 anos, não houve aumento do risco de malignidade nos pacientes com AR quando comparados à população geral⁴³. O mesmo foi observado com relação ao ABA⁴⁴. Por outro lado, os dados mais recentes sugerem haver aumento de risco de malignidade em usuários de TCZ, com exceção dos TPNM, em comparação à população geral e consistente com o risco esperado para pacientes com AR⁴⁵. Com relação aos dados de registro, o CORRONA comparou mais de 1.500 pacientes tratados com MTX com aqueles tratados com ImBiol, sendo anti-TNF α (N = 3561), ABA (N = 408) e RTX (N = 167) e não foi observado incremento do risco de câncer nem com ABA nem com o RTX⁴⁶.

RISCO DE RECORRÊNCIA DE NEOPLASIAS

O registro BSRBR-RA avaliou pacientes que haviam apresentado alguma neoplasia antes do início da terapia biológica com anti-TNF α ou RTX, comparando-os com aqueles que receberam FMCD sintéticos. Dos 18 mil pacientes com AR que participam do registro, foram identificados 425 com história de neoplasia prévia. Desses, 101 pacientes desenvolveram uma nova neoplasia. A incidência na coorte de anti-TNF α foi de 33,3 eventos/1.000 pessoas-anos (HR = 0,55; IC 95% 0,35-0,86), de 24,7 eventos/1.000 pessoas-ano (HR = 0,43; IC 95% 0,1-1,8) com o RTX e 53,8/1.000 pessoas-anos com os FMCDs sintéticos, após ajustes para idade e sexo, sugerindo que parece ser seguro introduzir esses ImBiol após uma neoplasia⁴⁷.

O que fazer quando o paciente apresenta uma neoplasia em vigência de uso de um agente biológico?

No momento do diagnóstico da neoplasia, a terapia biológica deve ser suspensa para o tratamento quimioterápico⁴⁸. A principal premissa para a reintrodução do ImBiol deve ser a remissão completa do tumor, com decisão compartilhada com o oncologista e o paciente. De maneira geral, nenhum ImBiol deve ser introduzido antes de, pelo menos, dois anos após a definição de remissão do tumor, desde que o risco de recorrência seja baixo; em geral, recomenda-se aguardar cinco anos⁴⁸. Contudo, muitas vezes não é possível esperar esse período por causa da atividade da doença. De acordo com o ACR, ainda que as evidências sejam escassas, devido à insuficiência de estudos, a recomendação para pacientes em tratamento é a seguinte⁴⁹:

- em pacientes com tumores de pele tratados ou não tratados, sejam eles melanoma ou não melanoma, prefira FMCDs sintéticos;
- naqueles pacientes com história prévia de doença linfoproliferativa, prefira usar RTX em vez dos bloqueadores do TNF α . Outra opção seria usar FMCD em combinação e, preferencialmente, ABA ou TCZ;
- para os pacientes com tumores sólidos tratados, a escolha do tratamento pode ser a mesma daquele paciente sem história prévia de neoplasia.

CONCLUSÕES

Ainda que seguros, o uso dos ImBiol demandam uma série de cuidados para que sejam evitadas intercorrências infecciosas, como a vacinação, rastreamento de ITbL e cuidados no pré e pós-operatório. Adicionalmente, é necessário que, sempre que possível, seja realizado o planejamento familiar e que os pacientes sejam orientados a manter todos os cuidados no rastreamento dos tumores relacionados com a idade e com os fatores tradicionais de risco.

REFERÊNCIAS

1. Saag KG, Gim GT, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2008;59(6):762-84.
2. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:152-74.
3. Carneiro S, Azevedo VF, Glioli RB, Ranza R, Gonçalves CR, Keiserman M, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(3):227-41.
4. Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Souza Meirelles E de, Medeiros Pinheiro M de, Ximenes AC, Azevedo VF, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(3):242-57.
5. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1261-5.
6. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;43(6):717-22.
7. Liao T-L, Lin C-H, Chen Y-M, Chang C-L, Chen H-H, Chen D-Y. Different Risk of Tuberculosis and Efficacy of Isoniazid Prophylaxis in Rheumatoid Arthritis Patients with Biologic Therapy: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153217.
8. States M, Nations U, States M, United J, Programme N, Tb H, et al. Chapter 1: Introduction Chapter 2: A new era of global TB monitoring. 2016. 5-130.
9. Conde MB, Melo FAF de, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin P de TR, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.* 2009;1018-48.
10. Gomes CMF, Terreri MT, de Moraes-Pinto MI, Barbosa C, Machado NP, Melo MR, et al. Incidence of active mycobacterial infections in Brazilian patients with chronic inflammatory arthritis and negative evaluation for latent tuberculosis infection at baseline - A longitudinal analysis after using TNF α blockers. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(7):921-8.
11. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1766-72.
12. Bonfiglioli KR, Ribeiro ACM, Moraes JCB, Saad CGS, Souza FHC, Calich AL, et al. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):905-11.

13. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1185-206.
14. Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:41-6.
15. Jung SM, Ju JH, Park M-S, Kwok S-K, Park K-S, Kim H-Y, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy: a nationwide study in South Korea, a country with an intermediate tuberculosis burden. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(3):323-30.
16. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):503-9.
17. Tri Tran C, Ducancelle A, Masson C, oise Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: Risk and prevention during immunomodulating therapy. *Joint Bone Spine*. 2017;84:21-7.
18. Shalom G, Zisman D, Bitterman H, Harman-Boehm I, Greenberg-Dotan S, Dreier J, et al. Systemic Therapy for Psoriasis and the Risk of Herpes Zoster A 500.000 Person-year Study. *JAMA Dermatol*. 2015;151(5):533-8.
19. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1843-7.
20. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(3):215-21.
21. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):20-9.
22. Pileggi GS, Ballalai I, Brenol C, Saad CGS, Titton D, Klumb EM, et al; Sociedade Brasileira de Reumatologia; Sociedade Brasileira de Imunizações. Reumatologia. Guia de Imunização da SBIm/SBR, 2014/2015. Disponível em: <https://sbim.org.br/publicacoes/guias/74-guia-de-imunizacao-reumatologia-2014-2015>.
23. Levy RA. O uso de drogas anti-reumaticas na gravidez. *Rev Bras Reumatol*. 2005;45(3):124-33.
24. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810.
25. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(5):603-5.
26. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1793-94.
27. Clowse ME. The use of anti-TNF α medications for rheumatologic disease in pregnancy. *Int J Womens Health*. 2010 Aug 9;2:199-209.
28. Danve A, Perry L, Deodhar A. Use of belimumab throughout pregnancy to treat active systemic lupus erythematosus – A case report. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):195-7.
29. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302-45.
30. Mortazavi SMJ, Schwartzberger J, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Revision total knee arthroplasty infection: incidence and predictors. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(8):2052-9.
31. Frommelt L, Jones D, Witte W, et al. Principles of systemic antimicrobial therapy in foreign material associated infection in bone tissue, with special focus on periprosthetic infection. *Injury*. 2006;37 Suppl 2(2):S87-94.
32. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1713-20.
33. Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, et al. Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2011 Oct;21(5):469-75.
34. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology*. 2010;49(11):2217-9.
35. Seror R, Mariette X. Malignancy and the Risks of Biologic Therapies: Current Status. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):43-64.
36. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther. Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1):212.
37. Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, Sundstrom C, Feltelius N, Eriksson JK, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1282-90.
38. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1895-904.
39. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glinthorg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, et al; ARTIS Study Group, For the DANBIO Study Group. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):105-111.
40. Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2011;20(2):119-30.
41. Mariette X, Reynolds AV, Emery P. Updated meta-analysis of non-melanoma skin cancer rates reported from prospective observational studies in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):e2.
42. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of Malignancies in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Therapy. *JAMA*. 2012;308(9):898.
43. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1761-6.
44. Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F, et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1819-26.
45. Rubbert-Roth A, Sebba A, Brockwell L, Kelman A, Porter-Brown B, Pulley J, et al. Malignancy rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *RMD Open*. 2016;2(1):e000213.
46. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, Curtis JR, Furer V, Harrold LR, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):489-97.
47. Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DPM, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2016;55(11):2033-9.
48. Elandt K, Aletaha D. Treating rheumatic patients with a malignancy. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):223.
49. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25.

Manejo pré-operatório dos agentes imunobiológicos em pacientes reumatológicos

MARCO ANTONIO GONÇALVES PONTES FILHO¹

INTRODUÇÃO

Pacientes com doenças reumáticas sistêmicas geralmente estão em uso de uma ou mais medicações, com intuito de alterar a função do sistema imunológico ou suprimir o processo inflamatório e, assim, controlar a atividade da doença subjacente. Com o surgimento dos agentes imunobiológicos nos últimos anos, houve uma ampliação do arsenal terapêutico no manejo desses pacientes, para garantir uma melhor eficácia no controle da doença e retardo na progressão radiológica. Entretanto, eles também aumentam o grau da imunossupressão e a chance de complicações infecciosas^{1,2,3}.

Apesar desse avanço na terapêutica, alguns pacientes com doença mais avançada e grave, refratários e/ou que não receberam um tratamento adequado no início da doença acabam necessitando de tratamento cirúrgico por conta do dano estrutural acumulado. A intenção desse tipo de abordagem é de restaurar a mobilidade articular e melhorar a qualidade de vida. Tais procedimentos incluem artroscopias, sinovectomias, artrodeses, reparos tendíneos e próteses articulares^{3,4,5}.

Os agentes biológicos agem inibindo citocinas inflamatórias (como TNF alfa, IL-1, IL-6), bloqueando a coestimulação celular ou reduzindo a produção de anticorpos (imunoglobulinas), tendo como resultado final a redução do processo inflamatório causado pela doença reumatológica (Tabela 1)¹. É importante, porém, ressaltar que a inflamação é um processo fundamental para que ocorra a cicatrização normal da ferida operatória, e também a resposta do sistema imunológico para proteção contra infecções por patógenos no sítio cirúrgico¹ (Tabela 2) (Figura 1).

Apesar das inúmeras evidências do benefício do tratamento com agentes biológicos, é descrito que esta classe de medicações tende a aumentar o risco infeccioso em geral^{2,4}. Existem relatos descrevendo aumento nas taxas de infecção pós-operatória e retardo na cicatrização da ferida operatória nos pacientes em uso dessas medicações. Além disso, sabe-se que a própria artrite reumatoide (AR) é um fator de risco para infecção pós-

operatória em artroplastias, quando comparada aos pacientes com osteoartrite, com risco estimado 2,6 vezes maior^{1,6,7}. Esses dados fazem com que seja necessária uma atenção especial aos pacientes durante o uso dos agentes biológicos, incluindo também os períodos pré e pós-cirúrgicos²⁻⁴.

O manejo desses pacientes no período perioperatório, considerado um cenário especial, torna-se um desafio para o reumatologista. Por um lado, existe o risco infeccioso já descrito. Por outro lado, a suspensão das medicações imunossupressoras pode levar a *flare* da doença reumática, influenciando na recuperação desses pacientes no pós-operatório, até mesmo pela dificuldade de conseguir uma reabilitação adequada^{3,7,8}.

TABELA 1

Mecanismo de ação dos agentes imunobiológicos.

Agente imunobiológico	Mecanismo de ação
Adalimumabe	Inibição do TNF alfa
Certolizumabe	
Etanercepte	
Golimumabe	
Infliximabe	Inibidor de células T
Abatacepte	
Tocilizumabe	Inibidor do receptor da IL-6
Rituximabe	Inibidor de células B
Ustequinumabe	Inibidor da IL-12 e IL-23
Canaquinumabe	Inibidor da IL-1 beta
Secuquinumabe	Inibidor da IL-17A
Belimumabe	Inibidor do BLYS

TNF – fator de necrose tumoral; IL – interleucina; BLYS – estimulador de linfócito B.

1. Reumatologista assistente das disciplinas de Reumatologia e Ortopedia. Responsável pelos Ambulatórios de Cuidados Perioperatórios dos Pacientes Reumatológicos (Pré-operatório e Pós-operatório) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

E-mail para contato: marco.filho@hc.fm.usp.br.

Como citar este artigo: Pontes Filho MAG. Manejo pré-operatório dos agentes imunobiológicos em pacientes reumatológicos. Rev Paul Reumatol. 2017 jan-mar;16(1):26-30.

O autor não contou com apoio financeiro.

O autor declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

TABELA 2 Citocinas inflamatórias presentes na ferida operatória.

Citocinas	Ação
TNF alfa	Proliferação de fibroblastos, quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos
IL-1	Proliferação de fibroblastos
TGF alfa	Proliferação celular, estimular a epitelização
TGF beta	Mitogênicos para fibroblastos, formação de tecido de granulação
PDGF	Quimiotaxia de neutrófilos, monócitos e fibroblastos; proliferação de fibroblastos
VEGF	Angiogênese e proliferação de células endoteliais

TGF – fator de crescimento transformador; PDGF – fator de crescimento derivado de plaquetas; VEGF – fator de crescimento do endotélio vascular.

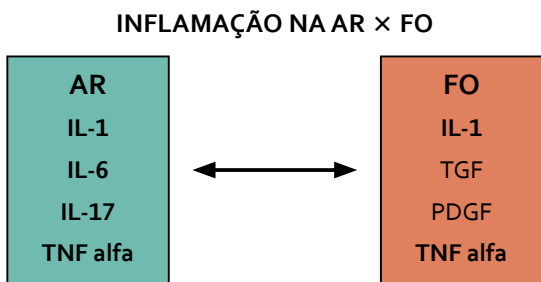


FIGURA 1 Painel de citocinas presentes na artrite reumatoide e na ferida operatória.

MANUSEIO DAS MEDICAÇÕES IMUNOBIOLOGICAS NO PRÉ-OPERATÓRIO

O cenário perioperatório em pacientes com doenças reumatológicas é complexo devido a inúmeros fatores, como a própria doença subjacente e a presença de comorbidades clínicas e cirúrgicas complexas, incluindo as várias articulações envolvidas e as deformidades graves existentes^{9,10}.

Os potentes medicamentos imunossupressores usados por esses pacientes também influenciam na tomada de decisão neste período. A utilização destes medicamentos pelos pacientes é muito alta. Estima-se que 80% dos pacientes submetidos à artroplastia estão em uso de DMARDs tradicionais ou biológicos na ocasião do procedimento cirúrgico^{9,11}. Isso reforça a importância adicional de otimizar o uso dos imunossupressores no período perioperatório.

Recomendações para o manuseio dos biológicos diferem entre as sociedades de Reumatologia pelo mundo, não havendo um consenso fixo estabelecido¹². Suspender ou continuar estas classe de drogas requer balancear o risco infeccioso com o risco de flare no pós-operatório.

O que se preconiza empiricamente nos dias de hoje pelas sociedades para a manutenção da droga ou sua suspensão, é apenas a avaliação de acordo com a droga utilizada (particularidades farmacocinéticas, como a meia-vida)²⁻⁸. Por exemplo,

o Colégio Americano de Reumatologia recomenda a suspensão dos anti-TNF por pelo menos uma semana antes da cirurgia¹³, enquanto a Sociedade Britânica recomenda suspensão de 2-4 semanas antes¹⁴, e a Associação Canadense de Reumatologia recomenda se basear na farmacocinética de cada droga¹⁵. Um resumo das recomendações pelas sociedades se encontra na Tabela 3¹³⁻¹⁹.

Durante o período pré-operatório, muitos fatores influenciam a tomada de decisão em suspender ou não os agentes imunobiológicos, incluindo o mecanismo de ação da medicação em questão, a meia-vida da medicação, a doença reumática subjacente e as comorbidades do paciente. Contudo, o porte cirúrgico do procedimento proposto deve ser encarado como um dos fatores mais decisivos nesse momento, visto que a resposta inflamatória advinda do procedimento cirúrgico irá influenciar na inflamação presente em um paciente reumático. O manuseio dos agentes imunobiológicos baseia-se no porte cirúrgico para decidir por sua suspensão ou não antes da cirurgia. Inúmeras classificações podem ser utilizadas para qualificar os procedimentos; existem tabelas, porém, onde esses procedimentos já estão ordenados, o que facilita a tomada da decisão¹. Um exemplo está disposto na Tabela 4.

TABELA 3 Recomendações das principais sociedades internacionais de reumatologia.

Guideline internacional	Recomendação
Sociedade Italiana de Reumatologia	Necessidade de suspensão, porém sem determinar o tempo de suspensão
Sociedade Britânica de Reumatologia	Suspensão 2 a 4 semanas antes do procedimento cirúrgico. Reintroduzir se não houver sinais de infecção e quando a ferida estiver cicatrizada
Colégio Japonês de Reumatologia	Suspensão baseada nas propriedades farmacocinéticas de cada droga, especialmente a meia-vida. Reintroduzir se não houver sinais de infecção e quando a ferida estiver cicatrizada
Sociedade Francesa de Reumatologia	Suspensão duas meias-vidas antes do procedimento cirúrgico, se o sítio for estéril; e suspensão cinco meias-vidas antes do procedimento cirúrgico, se o sítio for contaminado ou potencialmente contaminado
Associação Canadense de Reumatologia e Sociedade Espanhola de Reumatologia	Suspensão baseada em cada paciente, na natureza da cirurgia e nas propriedades farmacocinéticas de cada medicação. Reintroduzir após 10-14 dias, se não houver contra-indicações ou complicações
Colégio Americano de Reumatologia	Suspender por pelo menos uma semana antes e uma semana depois da cirurgia, sendo a decisão baseada na categoria da cirurgia e nas propriedades farmacocinéticas de cada medicação

TABELA 4

Relação de cirurgias e seus respectivos portes cirúrgicos.

Porte cirúrgico	Procedimento
Pequeno	Artroscopia
	Artrodese de hálux e correção de dedo em martelo
	Biópsia renal
	Correção de túnel do carpo e tenossinovectomia
	Endoscopia e colonoscopia
	Cirurgia odontológica
	Rinoplastia e timpanoplastia
	Vitrectomia e correção de catarata
Médio	Artrodese em pé
	Artroplastia de quadril, joelho, ombro, cotovelo e metacarpo-falangeanas
	Cirurgia de punho/mão com transferências tendíneas
	Adenotonsilectomia
	Biópsia pulmonar
	Laparoscopia, herniorrafia e colecistectomia
	Ressecção transuretral de próstata
	Safenectomia e endarterectomia de carótida
Grande	Artroplastia de tornozelo
	Artrodese em pé com enxerto ósseo
	Artroplastia bilateral (quadril e joelhos)
	Cirurgia de revisão de próteses primárias
	Cirurgia em coluna
	Cirurgia cardíaca
	Histerectomia
	Laparotomia e transplantes de órgãos sólidos

Poucos estudos abordaram o *flare* no período pós-operatório. Além de edema e dor nas articulações, algumas queixas descritas pelos pacientes incluem sintomas comumente relatados após procedimentos cirúrgicos de grande porte, incluindo fadiga e incapacidade de realizar suas atividades habitualmente^{9,20}. Um *flare* no pós-operatório pode comprometer a capacidade do paciente em realizar a reabilitação (fisioterapia) adequadamente, comprometendo o resultado final do procedimento cirúrgico realizado. Além disso, uma doença reumática ativa também aumenta o risco de infecção, o que confunde ainda mais as decisões sobre a manutenção das medicações^{9,21}.

Anti-TNF alfa

Já é bem conhecido o aumento do risco infeccioso em pacientes em uso da terapia com anti-TNF alfa^{9,22}. Conforme publicado pelo Registro de Biológicos da Sociedade de Reumatologia Bri-

tânica e vários outros estudos, as infecções da pele e dos tecidos moles são mais comumente atribuídas às espécies estafilocócicas, e estão aumentadas em pacientes com AR²³. Além disso, os pacientes tratados com estas medicações estão mais propensos a ter colonização persistente por *Staphylococcus aureus*^{9,24}.

Em pacientes com AR, a osteomielite e as infecções articulares também são mais comentadas devido a *S. aureus*. A presença de implantes ortopédicos, como próteses articulares, aumenta significativamente a susceptibilidade às infecções. Isso ocorre devido à capacidade dos micro-organismos de escaparem das defesas do hospedeiro, formando um biofilme na interface ósseo-prótese. Estes biofilmes bacterianos se formam rapidamente, mas inicialmente são instáveis e mais susceptíveis às defesas do hospedeiro logo após a infecção. No entanto, a resposta imune inata precoce é iniciada por citocinas alvos da terapia imunobiológica (IL-6 e TNF alfa), o que contribui para esse aumento da susceptibilidade à infecção⁹.

Vários estudos avaliaram o risco perioperatório de inibidores de TNF alfa em comparação com os DMARDs tradicionais, com resultados divergentes entre eles. Embora a experiência existente na literatura seja conflitante, uma recente revisão sistemática e metanálise de 11 estudos de pacientes com AR submetidos a cirurgias ortopédicas maiores eletivas foi realizada. Os dados de 3.681 pacientes em uso de anti-TNF alfa e de 4.310 pacientes sem exposição a inibidores de TNF alfa revelaram aumento significativo no risco de infecção no sítio cirúrgico para o grupo anti-TNF [OR = 2,47 (IC 95%: 1,66-3,68)]^{9,25}.

Algumas limitações dessa análise incluem a ausência de ensaios clínicos randomizados, o que pode ter introduzido viés devido à seleção dos pacientes para o grupo anti-TNF alfa²⁵.

Em geral, os anti-TNF podem ser mantidos para os procedimentos considerados de pequeno porte. Para os procedimentos de médio e grande porte, devem ser suspensos por pelo menos duas meias-vidas antes do procedimento (Tabela 5)¹.

TABELA 5

Meia-vida dos agentes imunobiológicos e tempo de liberação para o procedimento cirúrgico após a última infusão administrada.

Imunobiológico	Meia-vida (dias)	Liberação para a cirurgia (dias)
Adalimumabe	10-20	20-40
Certolizumabe	14	28
Etanercepte	3,5-5,5	7-11
Golimumabe	14	28
Infliximabe	9,5	2-30
Abatacepte	12,6	24-28
Tocilizumabe	11-13	22-26
Rituximabe	18-22	90-110
Canaquinumabe	26	52
Secuquinumabe	27	54
Ustequinumabe	21	42
Belimumabe	19,4	0

Abatacepte

Pouca informação encontra-se disponível sobre a infecção perioperatória em paciente usando abatacepte. Em geral, ele tem um perfil favorável ao se comparar o risco de infecção com outros agentes biológicos^{26,27}.

Uma série de sete pacientes com AR, submetidos a oito cirurgias ortopédicas maiores, foi publicada por Nishida et al. em 2013. Todos os pacientes tiveram a medicação suspensa antes do procedimento, sendo o tempo médio da descontinuação de 15,9 dias. Nenhum dos pacientes apresentou infecções no sítio cirúrgico ou retardo na cicatrização da ferida, e também não houve *flare* da doença²⁸.

O abatacepte pode ser mantido para os procedimentos cirúrgicos de pequeno porte. Já para os de médio e grande porte, sugere-se liberar após 24-28 dias da última infusão administrada¹ (Tabela 5).

Tocilizumabe

Para o tocilizumabe, existem três trabalhos avaliando seu efeito sobre a infecção de sítio cirúrgico e cicatrização da ferida operatória.

Em 2009, Hirao et al. publicaram um estudo retrospectivo de uma coorte de 22 pacientes com AR tratados com tocilizumabe, comparados com 22 pacientes tratados com DMARD convencional. O tocilizumabe foi mantido nos pacientes, e o procedimento cirúrgico (cirurgias ortopédicas maiores) foi realizado no intervalo de suas aplicações (média de 16,1 dias da infusão anterior). Não ocorreram infecções pós-operatórias ou retardo de cicatrização. Nenhum paciente necessitou atrasar a próxima infusão da medicação²⁹.

Hiroshima et al. relataram um estudo retrospectivo com 40 pacientes com AR, também submetidos a cirurgias ortopédicas maiores. Foram divididos em três grupos: oito pacientes em uso de tocilizumabe, 16 em uso de anti-TNF e 16 em uso de DMARDs sintéticos. O tocilizumabe foi suspenso quatro semanas antes e reintroduzido quatro semanas após o procedimento cirúrgico. Não houve infecção do sítio cirúrgico ou retardo na cicatrização da ferida operatória no grupo tocilizumabe³⁰.

Em 2013, um estudo retrospectivo foi publicado por Momohara et al. O tocilizumabe foi avaliado no cenário perioperatório de 161 cirurgias ortopédicas (122 pacientes com AR). A medicação foi suspensa duas semanas antes do procedimento. Ocorreram três (1,9%) infecções no sítio cirúrgico (sendo duas superficiais), demonstrando baixa taxa de infecção. Retardos na cicatrização da ferida operatória ocorreram em 20 procedimentos (12,4%). Houve altas taxas de uso concomitante de corticosteroides (74,5%). A regressão logística múltipla demonstrou que o uso de corticosteroides e as cirurgias do pé e coluna vertebral foram fatores de risco para o atraso na cicatrização. No entanto, a falta de um grupo de comparação dificulta uma interpretação mais afinada³¹.

Essas evidências sugerem que, apesar do número pequeno de complicações pós-operatórias, a vigilância é necessária em pacientes tratados com tocilizumabe. Em especial porque as manifestações habituais de uma complicação pós-operatória,

como febre, leucocitose, aumentos nos níveis de PCR e VHS, e hiperemia da ferida operatória podem estar suprimidos nesse grupo de pacientes.

O tocilizumabe pode ser mantido para os procedimentos cirúrgicos de pequeno porte. Já para os de médio e grande porte, sugere-se liberar após 22-26 dias da última infusão administrada¹ (Tabela 5).

Rituximabe

As informações existentes sobre o cenário perioperatório para complicações em pacientes tratados com rituximabe foram recolhidas a partir de um único estudo, a coorte prospectiva francesa *Autoimmunity and Rituximab Registry* (AIR). Fatores de risco para infecção foram presença de comorbidades, doença extra-articular e hipogamaglobulinemia. Nesse estudo, 133 pacientes com AR foram submetidos a 140 procedimentos, com uma média 6,4 meses após a última infusão do rituximabe. As complicações pós-operatórias mais comuns encontradas foram as infecciosas em 7 (7,4%) das 95 cirurgias ortopédicas. Não foi observada associação entre o surgimento das complicações e o tempo entre a infusão de rituximabe e a cirurgia. Problemas na cicatrização da ferida operatória não foram avaliados nesse estudo³².

Além desse estudo, a hipogamaglobulinemia também tem sido associada a casos de infecções bacterianas, virais e fúngicas em pacientes transplantados de órgãos sólidos. Valores de IgG < 500 mg/dL foram considerados críticos no surgimento de infecções nesse grupo de pacientes. Portanto, medir os níveis desta imunoglobulina parece ter um importante valor na avaliação pré-operatória¹.

Sugere-se dosar os níveis de IgG para as cirurgias que serão realizadas em 90-110 dias (cinco meias-vidas) após a última aplicação do rituximabe. Se os valores estão normais (> 500 mg/dL), a cirurgia pode ser liberada.

Caso os valores estejam abaixo e haja necessidade de reavaliar o procedimento, indica-se uma dose prévia de reposição de IgV 400-600 mg/kg; posteriormente, a cirurgia poderá ser liberada¹ (Tabela 5).

Outros imunobiológicos

Os outros agentes disponíveis são o belimumabe, secuquinumabe, ustequinumabe e canaquinumabe. Não existem estudos com dados pré-clínicos ou clínicos publicados sobre o risco de infecção perioperatória em pacientes tratados com outros agentes imunobiológicos, embora haja um aumento do risco geral de infecção atribuído ao uso dessa classe de drogas como um todo⁹.

A única exceção do grupo é o belimumabe. Assim como o rituximabe, o belimumabe age na redução das células B, porém, com menor intensidade. Entretanto, nos estudos de fase III da medicação, apenas 0,2% dos pacientes apresentou níveis de IgG < 400 mg/dL. Desse modo, não foi encontrado aumento do risco infeccioso no uso dessa medicação. Portanto, não há necessidade de suspender o belimumabe no período perioperatório¹ (Tabela 5).

CONCLUSÃO

O manuseio dos pacientes reumatológicos no período perioperatório é um desafio. Por um lado, existe o risco infeccioso advindo da doença autoimune e do uso de medicações imunossupressoras. Por outro lado, a suspensão da terapia imunossupressora pode levar a um *flare* da doença reumática, influenciando na recuperação desses pacientes no pós-operatório. Portanto, temos de conseguir um balanço ideal no controle do processo inflamatório, para permitir que haja cicatrização eficiente da ferida operatória e proteção contra infecções no local, além de minimizar o risco de *flare* da doença de base.

REFERÊNCIAS

- Mandell BF. Perioperative management of patients with rheumatic disease. 1st ed. New York: Springer; 2013.
- Akkara Veetil BM, Bongartz T. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):32-41.
- Tada M, Inui K, Sugioka Y, Mamoto K, Okano T, Kinoshita T, et al. Delayed wound healing and postoperative surgical site infections in patients with rheumatoid arthritis treated with or without biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatology*. 2016;35: 1475-81.
- Jacobs AM. Perioperative management of the patient with rheumatoid arthritis. *Clin Pediatr Med Surg*. 2010;27(2):235-42.
- Simmen BR, Bogoch ER, Goldhahn J. Surgery insight: orthopedic treatment options in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(5):266-73.
- Goodman SM, Menon I, Christos PJ, Smethurst R, Bykerk VP. Management of perioperative tumor necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2016;55:573-82.
- Pappas DA, Giles JT. Do antitumor necrosis factor agents increase the risk of postoperative orthopedic infections? *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jul;20(4):450-6.
- Thorsness RJ, Hammert WC. Perioperative management of rheumatoid medications. *J Hand Surg Am*. 2012;37(9):1928-31.
- Goodman SM. Rheumatoid arthritis: perioperative management of biologics and DMARDs. *Semin Arthritis and Rheum*. 2015;(44):627-32.
- Ravi B, Croxford R, Hollands S, Paterson MJ, Bogoch E, Kreder H, et al. Patients with rheumatoid arthritis are at increased risk for complications following total joint arthroplasty. *Arthritis Rheum*. 2013;254-63.
- Goodman SM, Ramsden-Stein DN, Huang WT, Zhu R, Figgie MP, Alexiades MM, et al. Patients with rheumatoid arthritis are more likely to have pain and poor function after total hip replacements than patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2014;10:1774-80.
- Krause ML, Matteson EL. Perioperative management of the patient with rheumatoid arthritis. *World J Orthop*. 2014;5(3):283-91.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:762-84.
- Ledingham J, Deighton C. British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology Guidelines for Prescribing TNF Alpha Blockers In Adults with Rheumatoid Arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:157-63.
- Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J Rheumatol*. 2012;39:1583-1602.
- Favalli EG, Caporali R, Sinigaglia L, Pipitone N, Miniati I, Montecucco C, Mattucci-Cerinic M. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology II. Safety. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(S66):S15-S27.
- Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17:451-8.
- Pham T, Caudepierre P, Deprez X, Fautel B, Goupille P, Hilliquin P, Mason C, et al. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine*. 2005;72S1:S1-58.
- Molina JT, Sala RS, Valverde VR, Mola, EM, de la Fuente JLM, Álvaro IS, et al. Actualización del documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23-36.
- Bartlett SJ, Hewlett S, Bingham COCO 3rd, Woodworth TG, Alten R, Pohl C, et al. Identifying core domains to assess flare in rheumatoid arthritis: an OMERACT international patient and provider combined Delphi consensus. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1855-60.
- Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:785-91.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *J Am Med Assoc*. 2006;295:2275-85.
- Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:229-34.
- Varley CD, Deodhar AA, Efst BD, Bakke A, Blauvelt A, Vega R, et al. Persistence of *Staphylococcus aureus* colonization among individuals with immune-mediated inflammatory diseases treated with TNF-alpha inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:332-7.
- Goodman SM, Menon I, Smethurst R, Christos P, Bykerk V. Management of perioperative tumor necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:S1031-2.
- Kremer JM, Peterfy C, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Sibilia J, et al. Long term safety, efficacy, and inhibition of structural damage progression over 5 years of treatment with abatacept in patients with rheumatoid arthritis in the abatacept in inadequate responders to methotrexate trial. *J Rheumatol*. 2014;41:1077-87.
- Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1826-30.
- Nishida K, Nasu Y, Hashizume K, Nakahara R, Ozawa M, Harada R, et al. Abatacept management during the perioperative period in patients with rheumatoid arthritis: report on eight orthopaedic procedures. *Mod Rheumatol*. 2014;24:544-5.
- Hirao M, Yamasaki N, Oze H, Ebina K, Nampei A, Kawato Y, et al. Serum level of oxidative stress marker is dramatically low in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Rheumatol Int*. 2011;4041-45.
- Hiroshima R, Kawakami K, Iwamoto T, Tokita A, Yano K, Sakuma Y, Ikari K, Momohara S. Analysis of c-reactive protein levels and febrile tendency after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with a perioperative 4-week interruption of tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2011;109-11.
- Momohara S, Hashimoto J, Tsuboi H, Miyahara H, Nakagawa N, Kaneko A, et al. Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre TOcilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. *Mod Rheumatol*. 2013;440-9.
- Godot S, Gottenberg JE, Paternotte S, Pane I, Combe B, Sibilia J, et al. Safety of surgery in patients with rheumatoid arthritis treated by rituximab in routine care: data from the french air registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;71:1874-9.

FÓRUM DE DEBATES EM REUMATOLOGIA

2017

Sempre às terças-feiras, às 20 horas

Local: Associação Médica Brasileira – Auditório Nobre “Prof. Dr. Adib Jatene”
– Rua São Carlos do Pinhal, 324 – Bela Vista (próximo ao Maksoud Plaza
Hotel) – São Paulo – SP.

Estacionamento conveniado: Feller Estacionamentos – Rua São Carlos do
Pinhal, 200 – Bela Vista (esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima).

Local da confraternização: Avenida Paulista Hotel – Rua São Carlos do
Pinhal, 200 – Bela Vista (esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima).

Participe e incentive a participação
de seus colegas reumatologistas.
Após os debates, você é nosso
convidado para degustar um ótimo
jantar no restaurante do hotel.

Próximos encontros:

- 4 de abril – PUCCAMP
- 6 de junho – HSPE
- 1º de agosto – USP/SP
- 5 de setembro – USP/
RIBEIRÃO PRETO
- 3 de outubro – UNISA



Espaçamento e descontinuação de imunobiológicos em pacientes com artrite reumatoide

FERNANDA GONÇALVES CHAER¹ | DAWTON TORIGOE²

INTRODUÇÃO

É provável que nenhuma outra doença reumática tenha passado por tantas mudanças nos últimos 20 anos como a artrite reumatoide (AR). Avanços no diagnóstico, novas opções terapêuticas e novas estratégias de tratamento foram acrescentadas em nossa rotina na abordagem do paciente com AR.

Uma lista das mais significativas mudanças incluiriam:

- os novos critérios de classificação da AR;
- anti-CCP no diagnóstico e como fator de risco de agressividade;
- surgimento dos anti-TNFs e outros agentes biológicos;
- importância do tratamento precoce da doença ou a “janela de oportunidade” terapêutica;
- utilização de escores compostos na avaliação da atividade da doença;
- buscar o controle da atividade inflamatória por meio de acompanhamento rigoroso e com retornos mensais, ou seja, o *tight control*;
- tratar tendo como alvo terapêutico a remissão ou, ao menos, a baixa atividade de doença com reajustes periódicos das medicações, o *Treat to target*¹;

Essas mudanças trouxeram uma nova perspectiva para os pacientes com artrite reumatoide. Atualmente, os pacientes com AR apresentam melhor qualidade de vida, menor risco de complicações sistêmicas, menor necessidade de cirurgias corretivas e até mesmo maior expectativa de vida²⁻⁵.

Por outro lado, as novas estratégias de tratamento trouxeram também outras dificuldades. Por exemplo, um maior risco de eventos adversos, sobretudo as complicações infecciosas. Além disso, devido a seus custos, o tratamento a longo prazo com os imunobiológicos resulta em um alto impacto econômico.

Desse modo, é de fundamental importância não somente a indicação correta desses medicamentos, mas também o melhor momento para a redução ou a suspensão dos imunobiológicos.

Este artigo tem por objetivo apresentar uma revisão sobre espaçamento e descontinuação do uso de imunobiológicos em pacientes com AR que atingiram remissão clínica.

REMISSÃO

A remissão é definida como um estado de ausência de doença. Ela pode ser classificada em remissão clínica, remissão sorológica e radiológica e remissão imunológica⁶.

Remissão clínica

Ausência ou nenhuma atividade clínica acessada pelos diferentes escores:

- DAS28 < 2,6;
- DAS44 < 1,6;
- SDAI < 3,3;
- CDAI < 2,8;
- remissão pelos critérios ACR-EULAR.

Remissão sorológica e radiológica

Remissão clínica mais:

- ausência de sinal de sinovite ao USG;
- ausência de sinais de sinovite ou osteíte em RNM;
- sem sinais sorológicos de inflamação.

Remissão imunológica

Remissão clínica, sorológica e radiológica mais:

- soroconversão de fator reumatoide e anti-CCP documentada.

As recomendações de tratamento do Eular⁷ e ACR⁸ propõem que a remissão de doença seja o principal objetivo do tratamento da AR. Ela é definida como a ausência de atividade e não evolução da progressão radiográfica. A terapia associada com DMARDs (drogas modificadoras do curso da doença) biológicos e sintéticos tem feito com que a remissão tenha sido vista com

1. Médica assistente da disciplina de Reumatologia da Santa Casa de São Paulo.

2. Chefe da disciplina de Reumatologia da Santa Casa de São Paulo.

E-mail para contato: dtorigoe@uol.com.br.

Como citar este artigo: Chaer FG, Torigoe D. Espaçamento e descontinuação de imunobiológicos em pacientes com artrite reumatoide. Rev Paul Reumatol. 2017 jan-mar;16(1):32-5.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

maior frequencia do que nos ultimos anos, especialmente em paises com livre acesso as novas terapias. Registros de bancos de dados mostram aumento importante na remissao clinica em pacientes que vem fazendo uso dessas novas terapias. O registro NOR-DMARD⁹ demonstrou o dobro de remissao na ultima decada e ela tem sido observada em aproximadamente 20-40% dos pacientes.

De acordo com o conceito de "janela de oportunidade", o tratamento intensivo nas fases iniciais de doenca leva a um melhor controle de doenca e beneficios sustentados^{6,10}. Espera-se que a inducao da remissao durante a "janela de oportunidade" permita que as medicacoes sejam diminuidas a medio prazo. Esse conceito esta fundamentado na observacao de que a resposta terapeutica nos primeiros tres meses prediz o potencial de atingir remissao. Uma explicacao para a efetividade da intervencao precoce seria que a autoimunidade nao esta estabelecida nessa fase¹⁰.

Diante desse cenario, muito tem sido discutido sobre a terapeutica apos a remissao sustentada. Pacientes questionam sobre a necessidade do uso contiuo de tais medicacoes e sobre a possibilidade de diminuir a dose ou espaçar. Os possiveis efeitos colaterais e custos desses tratamentos fazem com que tais duvidas sejam mais constantes.

ESTUDOS

As recomendacoes do Eular em 2016⁷ sugerem que, diante da remissao sustentada e apos a diminuicao de corticosteroides, deve se diminuir a dose, espaçar ou retirar os biologicos antes dos DMARDs convencionais.

Varios estudos avaliaram o espaceamento de biologicos (Tabela 1). O estudo RRR, de Tanaka et al.¹¹, avaliou o espaceamento do infliximabe em pacientes com AR em baixa atividade de doenca. De 81% dos pacientes em remissao clinica no *baseline*, 55% permaneceram em remissao apos um ano de suspensao da droga e 43% deles em baixa atividade de doenca.

O estudo RETRO¹², fase 3, randomizado, aberto, prospectivo e controlado, teve como objetivo primario avaliar a possibilidade de espaceamento ou retirada de DMARDs sinteticos e biologicos em pacientes com AR em remissao sustentada. Pacientes com DAS 28 menor ou igual a 2,6 por, no minimo, seis meses foram randomizados para continuar os DMARDs (braço 1), diminuir os DMARDs em 50% (braço 2) ou parar os DMARDs apos seis meses de diminuicao (braço 3). O objetivo primario foi avaliar a remissao sustentada apos 12 meses. Os primeiros 101 pacientes que atingiram o objetivo foram analisados. Destes, 66,3% mantiveram remissao apos 12 meses. A falha geralmente ocorreu nos primeiros seis meses e foi associada a presenca de anti-CCP.

O estudo AGREE¹³ avaliou a manutencao de resposta com a diminuicao da dose de abatacepte de 10 mg/kg para 5 mg/kg nos pacientes com AR recente que atingiram remissao pelo DAS 28 (<2,6). Os resultados mostraram que a incidencia de surtos de atividade foram semelhantes nos dois grupos [31% (10 mg/kg) vs. 34% (5 mg/kg); HR: 0,87 (95% CI 0,45 a 1,69)].

Emery et al.¹⁴ demonstraram que nao houve progressao radiografica ou por RNM em pacientes com artrite inflamatória indiferenciada ou AR precoce que descontinuaram o abatacepte.

TABELA 1

Retirada ou espaceamento de biologicos em pacientes com artrite reumatoide.

Estudo	Biológico	Resultados	
		Braço retirada/espaceamento biológico	Braço continuacao
RRR	INF (+ MTX)	55% sustentaram DAS 28 < 3,2 43% DAS 28 < 2,6	Não aplicável
CORRONA	Todos	73,4% deles mantiveram o beneficio por mais que 12 meses e 42,2% por mais que 24 meses	Não aplicável
PRESERVE	ETA (+ MTX)	LDAS in 42,6% dos pacientes	LDAS 82,6% ETA 50 mg LDAS 79,1% ETA 25 mg
ADMIRE	ADA (+ MTX)	33% (5/15) sustentaram DAS 28 remissao	94% (15/16) sustentaram DAS 28 remissao
HONOR	ADA (+ MTX)	48% DAS 28 remissao 62% LDAS	83% DAS 28 remissao 91% LDAS
CERTAIN	CER (+ DMARDs)	17% (3/17) sustentaram CDAI remissao	Não aplicável
ACT-RAY	TCZ (+ MTX)	84% tiveram flare durante um ano de follow-up	Não aplicável
DREAM	TCZ monoterapia	13,4% sustentaram LDAS 9,1% remissao drug-free na semana 52	Não aplicável

IFX – infliximabe; MTX – metotrexato; ETA – etanercepte; ADA – adalimumabe; CER – certolizumabe; DMARD – drogas modificadoras do curso da doenca; TCZ – tocilizumabe; DAS – *disease activity score*; LDAS – baixa atividade de doenca; CDAI – *clinical disease activity index*.

No estudo ACT-RAY, Dougados et al.¹⁵ instituíram a estratégia *treat to target* em associação ao tocilizumabe (TCZ) com o objetivo de atingir a remissão, quando o TCZ foi retirado. Os pacientes foram acompanhados e a remissão livre de biológicos durou aproximadamente três meses, quando 84% dos pacientes entraram em atividade. O retorno ao uso do TCZ levou novamente à remissão.

Já o estudo DREAM¹⁶ investigou a duração da remissão e baixa atividade de doença após a suspensão do tratamento com TCZ em monoterapia em pacientes em remissão e procurou identificar fatores que possam contribuir para a eficácia do tratamento. A taxa de baixa atividade de doença foi de 13,4% após 52 semanas e 9,1% de remissão pelo DAS.

O estudo HONOR¹⁷ avaliou a remissão livre de adalimumabe (ADA): 75 pacientes estavam em remissão clínica por, no mínimo, seis meses, sem corticoides e AINES e com dose estável de MTX por 12 semanas. Destes pacientes, em 52 foi retirado o ADA e 23 permaneceram com a medicação. Estes pacientes foram seguidos por um ano. A proporção de pacientes que permaneceram em remissão ou baixa atividade foi significativamente maior no grupo que permaneceu com ADA. Entretanto, o subgrupo de pacientes em remissão profunda, segundo os autores, um DAS VHS menor que 1,98, tiveram resultados similares aos pacientes que permaneceram com ADA: 79% deles não tiveram *flares*.

Dados do Registro CORRONA¹⁸ analisaram 717 pacientes que se encontravam em baixa atividade de doença (CDAI menor que 10) e descontinuaram o primeiro anti-TNF, 73,4% deles mantiveram o benefício por mais de 12 meses e 42,2% por mais de 24 meses. Fatores preditivos de boa resposta incluíram baixa atividade de doença, menor dor e melhor *status* funcional no momento da descontinuação. Outro fator encontrado foi a rapidez de resposta ao anti-TNF. Quanto mais rápida, melhor o desfecho.

O estudo PRESERVE¹⁹ avaliou a retirada do ETA em pacientes em baixa atividade de doença sustentada. Pacientes foram seguidos por 88 semanas e 42,6% mantiveram baixa atividade de doença após suspensão do medicamento.

COMO RECONHECER PACIENTE COM MAIOR CHANCE DE PERMANECER EM REMISSÃO (OU BAIXA ATIVIDADE) APÓS A DESCONTINUAÇÃO DO BIOLÓGICO

Vários foram os fatores associados à manutenção da remissão (Tabela 2): um estudo²⁰ avaliou o valor preditivo da presença de sinovite ao USG *doppler* nos pacientes que estavam em remissão e foram orientados a diminuir ou espaçar a dose dos DMARDs biológicos. A presença de sinovite serviu como preditor de falência ao esquema de espaçamento ou retirada.

Entretanto, dados do *BeSt study*²¹ sugerem que a remissão livre de medicamentos seja mais frequente nos pacientes com anti-CCP negativos.

O estudo DREAM¹⁶ identificou como fatores de maior duração da remissão nos pacientes em uso de TCZ os baixos níveis de IL-6 e a redução dos níveis de MMP-3.

Já o estudo HONOR¹⁷ identificou a remissão mais profunda como um fator preditor de sucesso.

CASUÍSTICA SANTA CASA DE SÃO PAULO

Em nosso serviço, temos iniciado a descontinuação de biológicos naqueles pacientes que atingiram remissão sustentada por um ano. A Tabela 3 mostra os dados de nossa casuística. Como pode ser observado, 80% dos pacientes que tiveram seu imunobiológico espaçado mantiveram-se em remissão ou baixa atividade de doença.

TABELA 2 Fatores preditores de sucesso da retirada.

Anti-CCP negativo
Rápida remissão após início da terapia
Remissão mais profunda
Doença de início recente
Remissão prolongada

TABELA 3 Experiência da Santa Casa de São Paulo no espaçamento de biológicos na artrite reumatoide.

Paciente	Idade/sexo	Fator reumatoide	Tempo de doença	Biológico	DAS espaçamento	DAS Após um ano
L.C.F.S.	51/M	FR+, erosiva	15 anos	IFX	2,2	2,25
M.S.G.S.C.	55/F	FR+, erosiva	13 anos	ETN	1,67	2,67
M.S.X.L.	41/F	FR+, erosiva	15 anos	ADA	1,9	1,05
M.R.S.	54/F	FR+, erosiva	18 anos	ADA	2,3	5,04
S.A.C.Z.	59/F	FR+, erosiva	11 anos	ADA	2,4	2,2
N.A.S.O.A.	63/F	FR neg., não erosiva	14 anos	ADA	2,3	2,5
C.S.	46/F	FR neg., erosiva	10 anos	ETN	2,49	1,8
C.C.S.S.	54/F	FR neg., erosiva	15 anos	ETN	1,9	2,95
M. R. S.	54/F	FR+, erosiva	18 anos	ADA	3,39	3,39
T.S.	50/F	FR+, não erosiva	13 anos	ADA	1,54	2,97

FR – fator reumatoide; M – masculino; F – feminino; IFX – infliximabe; ETN – etanercepte; ADA – adalimumabe, DAS – *disease activity score*.

CONCLUSÃO

Os dados mostram que é possível reduzir a terapia imunobiológica naqueles pacientes com AR em remissão sustentada. Há evidências de maior chance de sucesso na AR precoce e naqueles pacientes que atingiram uma rápida remissão e remissão profunda. Do mesmo modo, pacientes anti-CCP negativos também têm maior chance de sucesso. Além disso, os dados indicam que, se a artrite entrar em atividade após a redução ou suspensão do biológico, sua reintrodução habitualmente leva novamente à remissão. Portanto, parece claro que a estratégia de reduzir ou suspender os biológicos em pacientes selecionados é uma maneira segura e eficaz na abordagem do paciente com artrite reumatoide.

REFERÊNCIAS

- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
- Krishnan E, Lingala B, Bruce B, Fries JF. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Ann Rheum Dis.* 2011;71:213-8.
- Bartels C, Bell C, Rosenthal A, Shinki K, Bridges A. Decline in rheumatoid vasculitis prevalence among US veterans: a retrospective cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2553-7.
- Shourt CA, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Orthopedic surgery among patients with Rheumatoid arthritis 1980-2007: a population-based study focused on surgery rates, sex and mortality. *J Rheumatol.* 2012;39:481-5.
- Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo ML, Van 't Hof MA, van De Putte LB, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:954-8.
- Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1428-37.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):960-77.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26.
- Aga AB, Lie E, Uhlig T, Olsen IC, Wierød A, Kalstad S, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:381.
- Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. When to initiate and discontinue biological treatments for rheumatoid arthritis? *J Intern Med.* 2011;269:614-25.
- Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al.; RRR study investigators. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1286-91.
- Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomized controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis.* 2016; Jan;75(1):45-51.
- Smolen JS, Wollenhaupt J, Gomez-Reino JJ, Grassi W, Gaillez C, Poncet C, et al. Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: new analyses from the Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in methotrexate (MTX)-naive patients with Early Erosive rheumatoid arthritis (AGREE). *Arthritis Res Ther.* 2015 Jun 11;17:157.
- Peterfy C, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, DiCarlo JC, Furst DE, et al. Sustained improvements in MRI outcomes with abatacept following the withdrawal of all treatments in patients with early, progressive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1501-5.
- Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):803-9.
- Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol.* 2014 Jan;24(1):17-25.
- Hirata S, Saito K, Kubo S, Fukuyo S, Mizuno Y, Iwata S, et al. Discontinuation of adalimumab after attaining disease activity score 28-erythrocyte sedimentation rate remission in patients with rheumatoid arthritis (HONOR study): an observational study. *Arthritis Res Ther.* 2013 Sep 25;15(5):R135.
- Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR, Greenberg JD, Kremer JM, Soto L, et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corrona registry. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1150-5.
- Pavelka K, Szekanecz Z, Damjanov N, Majdan M, Nasonov E, Mazurov V, et al. Induction of response with etanercept-methotrexate therapy in patients with moderately active rheumatoid arthritis in Central and Eastern Europe in the PRESERVE study. *Clin Rheumatol.* 2013 Sep;32(9):1275-81.
- Naredo E, Valor L, De la Torre I, Montoro M, Bello N, Martínez-Barrio J, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Aug;54(8):1408-14.
- Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, van Groenendaal JH, Han KH, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkman BA, Allaart CF. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb;70(2):315-9.

Custo dos imunobiológicos e seu impacto na saúde pública

SÉRGIO CANDIDO KOWALSKI¹

INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas têm impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, resultando em dias de vida perdidos por incapacidade e aumento de mortalidade¹. Pacientes pediátricos ainda mantêm altos custos devido à necessidade de cuidadores, uso de biológicos e hospitalização, com consequente perda de qualidade de vida para os pacientes e cuidadores².

Nos últimos anos, medicamentos inovadores foram desenvolvidos e incorporados no tratamento das doenças reumáticas. Destacam-se os imunobiológicos, lançados há aproximadamente 17 anos, contribuindo para obtenção de melhores desfechos clínicos. Dessa forma, a reintegração dos pacientes no mercado de trabalho, a melhora da qualidade de vida e a manutenção da capacidade funcional resultaram do emprego dos imunobiológicos³. O custo dessas medicações, no entanto, representou um enorme impacto comparado com medicações convencionais.

A maioria dos imunobiológicos é utilizada para tratar doenças crônicas como câncer, artrite reumatoide (AR) e diabetes. A *Canadian Generic Pharmaceutical Association* estima que em 2010 os imunobiológicos representaram 14% do mercado farmacêutico, com impacto de 3 bilhões de dólares para o sistema de saúde canadense. Os imunobiológicos devem representar 20% do mercado farmacêutico na próxima década, com expressiva pressão no orçamento dos sistemas de saúde⁴. Com relação aos custos da assistência às doenças reumáticas, observou-se que inicialmente hospitalização em doenças como AR e espondilite anquilosante (EA) representavam a maior parcela dos custos diretos (pagos diretamente para o tratamento da doença, por exemplo, medicamentos, transporte). Recentemente, os imunobiológicos são os principais itens que direcionam os custos diretos. Na Alemanha, para pacientes entre 18-64 anos de idade com AR, houve aumento de 5,6% a 31,2% na prescrição de imunobiológicos entre 2002 e 2011⁵.

Em 2014, quatro das cinco drogas mais vendidas no mundo eram medicamentos imunobiológicos para doenças autoimunes (adalimumabe, infliximabe, rituximabe e etanercepte), com vendas estimadas de US\$ 12,5, US\$ 9,2, US\$ 8,7 e US\$ 8,5 bilhões, respectivamente⁶.

No Brasil, os gastos com assistência à saúde em 2013 foram de 220 bilhões de dólares, sendo 21,6 bilhões com drogas e 2,4 bilhões de dólares com imunobiológicos⁷.

No México, o custo anual com AR e EA correspondeu a US\$ 2.900 e US\$ 2.800, respectivamente, considerando custos diretos. Foi demonstrado que 15% da renda familiar era empregada no tratamento da AR, representando 26,1% dos custos anuais da AR por paciente⁸. Despesas significativas foram diretamente pagas por 46,9% dos pacientes⁹.

Apesar dos avanços terapêuticos, nos últimos anos, com tratamento precoce e intenso, uso de imunobiológicos, ainda há pacientes que empregam licenças para tratamento de saúde e ausentam-se do trabalho. A permanência em situação economicamente ativa é fundamental para a manutenção da independência financeira e autoestima¹⁰. Levando-se em consideração custos diretos e indiretos, outro estudo mexicano demonstrou valor de US\$ 5.534 por paciente ao ano, sendo que 11,7% dos pacientes com AR apresentavam incapacidade permanente para o trabalho¹¹.

Outros aspectos a considerar no uso de imunobiológicos é que pacientes que apresentam baixa resposta muitas vezes necessitam de escalonamento de doses, aumentando de modo importante os custos¹². Além disso, eventos adversos decorrem do uso de imunobiológicos. Os anti-TNF representam a categoria de drogas mais prescritas para AR, sendo que infecções graves e oportunistas apresentam incidência aumentada em pacientes em uso de terapia biológica¹³.

Identificação oportuna e remissão da atividade da AR, por exemplo, contribuem para melhores desfechos e reintegração dos pacientes no mercado de trabalho¹⁴.

Acesso aos medicamentos imunobiológicos é uma barreira importante para minimizar as consequências das doenças reumáticas. Pacientes com AR em países com baixo desenvolvimento socioeconômico sofrem maior impacto da doença. Países com melhores condições de renda *per capita* dispõem de maior acesso ao tratamento, pelo menos em algumas regiões da Europa¹⁵. Putrik et al. demonstraram importante inequidade estudando 46 países europeus. Notaram que 22% não dispunham de reembolso para imunobiológicos e 59% apresentavam

1. Professor adjunto de Reumatologia da Universidade Federal do Paraná. Membro do GRADE Working Group e Cochrane GRADEing.

E-mail para contato: sergio.kowalski@ufpr.br.

Como citar este artigo: Kowalski SC. Custo dos imunobiológicos e seu impacto na saúde pública. Rev Paul Reumatol. 2017 jan-mar;16(1):36-8.

O autor não contou com apoio financeiro.

O autor declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

gastos com o tratamento anual excedendo o PIB *per capita* em até 11 vezes¹⁴.

Três dimensões de acesso foram identificadas na literatura: disponibilidade, viabilidade financeira e aceitabilidade. A integração desses componentes permite a efetivação do tratamento¹⁶. Desse modo, como estratégia de tratamento de doenças crônicas, há necessidade também da garantia de aderência ao tratamento, resultando em melhores desfechos e redução de custos. Intervenções multicomponentes apresentam-se com maior evidência de eficácia em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas¹⁷.

No sistema público de assistência à saúde, há muitas vezes pouco tempo disponível para atenção pelo reumatologista ao atendimento de pacientes com doenças reumáticas. Abordagem com compartilhamento de decisões e responsabilidades, autocuidado, apoio da família, amigos e suporte físico e emocional, transferindo ao paciente parte do tratamento, são possibilidades que podem complementar o atendimento e contribuir para melhores desfechos¹⁸.

Observações de desfechos entre diferentes sociedades que apresentam pacientes com melhor estado de saúde, e mesmo pacientes com diferentes estados de saúde nas mesmas sociedades, geraram estudos para analisar os fatores envolvidos nessas diferenças¹⁹. Entendimento da interface do indivíduo e a sociedade e efeitos dos fatores estruturais na saúde: como as pessoas são afetadas pela posição social, insegurança no trabalho, desemprego, educação, mobilidade, estresse e instabilidade familiar parecem ser variáveis determinantes dos desfechos.

Na transição epidemiológica (mudança de predomínio de doenças infecciosas para doenças crônico-degenerativas), mesmo países desenvolvidos apresentam discrepâncias¹⁹. Embora os padrões de vida sejam fundamentais, algumas dúvidas surgem quando se identifica maior expectativa de vida em países como Grécia, Japão, Islândia e Itália comparados aos Estados Unidos e Alemanha. Evidências recentes demonstram que sociedades mais igualitárias são mais saudáveis. Independentemente do poder aquisitivo, coesão social parece ser um fator importante para os desfechos de saúde. Sociedades envolvidas com atividades sociais com maior trabalho voluntário parecem deter o que é conhecido como *capital social*, que impulsiona os trabalhos de toda sociedade e economia¹⁹.

Como forma de facilitar a integração entre as evidências de efetividade clínica dos tratamentos e emprego racional dos recursos na área da saúde, surgiu a Economia da Saúde (ES). A ES é a área de conhecimento que tem por objetivo expor de modo cristalino os elementos das tomadas de decisão em alocação de recursos nos sistemas de saúde²⁰. Uma das abordagens para contribuir com o processo de escolhas é a avaliação econômica. Comparações da efetividade entre alternativas e seus custos são apresentadas explicitamente. Os decisores podem optar por programas ou intervenções que representem melhor valor para os desfechos resultantes. A economia da saúde não define opções nem induz a escolhas. A Economia da Saúde procura equilíbrio por meio da análise de três variáveis: benefícios e riscos, necessidade dos pacientes e benefícios de longa duração para o sistema de saúde²⁰.

Dentre outras inovações na assistência às doenças reumáticas, destacam-se as medidas de atividade da doença que contribuem para melhor avaliação do estado de saúde dos pacientes e estabelecimento de metas de tratamento e reabilitação. No início da década de 1980, as medidas de desfechos em reumatologia variavam consideravelmente, limitando a avaliação de eficácia dos tratamentos²¹. A partir do surgimento do OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*), uma rede informal internacional estabelecida em 1992 com o objetivo de incrementar as medidas de desfechos em reumatologia, houve marcante transformação do cenário científico dos estudos clínicos²². Foram estabelecidas definições de melhora clínica minimamente importante, domínios dos desfechos (*core set*), desenvolvimento de índices (medidas agregadas de desfechos), aplicações de biomarcadores e seleção de métodos de imagem para aplicação em ensaios clínicos foram avanços notáveis que tiveram o envolvimento do OMERACT²³⁻²⁷. Desse modo, a efetividade dos tratamentos pode ser mais bem avaliada contribuindo para a seleção de tratamentos a ser incorporados no sistema de saúde.

Atualmente, para condução de análise econômica, em estudos de custo-efetividade, geralmente dados de ensaios clínicos randomizados são empregados. Eles muitas vezes não são extrapoláveis para pacientes da vida real, levando a conclusões desintegradas da realidade. Além disso, deve-se, sempre que possível, considerar a importância do processo completo e amplo de avaliação de evidências²⁸. Pressões econômicas para incorporação de novas tecnologias em curto espaço de tempo existem nos diversos sistemas de saúde ao redor do mundo, resultando muitas vezes em desvantajosas análises rápidas (*fast track-rapid reviews*)²⁹.

AGENDA FUTURA DE PESQUISA

A identificação de pacientes que estariam em remissão e em condições de tentar a redução e possivelmente a retirada de tratamento poderia contribuir para o emprego de recursos em outras áreas³⁰. Alguns pacientes com doenças reumáticas ainda permanecem sem diagnóstico, com consequente aumento do impacto socioeconômico³¹. Estratégias de identificação desses pacientes, como educação de profissionais do atendimento primário à saúde e acesso facilitado ao tratamento poderiam ser alternativas para minimizar as consequências aos pacientes não tratados oportunamente.

Embora o uso de biológicos tenha aumentado significativamente, seu custo elevado reduz o acesso, ainda restrito em muitos países. Os biossimilares com eficácia e segurança equivalentes despontam como alternativas para tentar reduzir o custo de aquisição dos medicamentos e aumentar o acesso pelos pacientes, reduzindo a inequidade. Projeções promissoras têm demonstrado potencial de reduzir inequidade, redirecionando recursos para outras áreas da assistência à saúde⁴.

Finalmente, o desenvolvimento de metodologia que resulte em melhores modos de alocar recursos no sistema de saúde, pesquisa e desenvolvimento de tratamentos que melhorem os desfechos de um maior número de pacientes e estratégias que aumentem o acesso a eles, são desafios que precisam ser buscados para a redução de desigualdades e proporcionar a sustentabilidade dos sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Boonen A, Severens JL. The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:S3-8.
2. Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Serrano-Aguilar P; BUR-QOL-RD Research Network. Socioeconomic costs and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis: a cost-of-illness study in the United Kingdom. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 2;17:321.
3. Massardo L, Suarez-Almazor ME, Cardiel MH, Nava A, Levy RA, Laurindo I, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America. A Consensus position paper from Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano de Estudio de Artritis Reumatoide. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:203-10.
4. Subsequent entry biologics: biologic drugs and the SEB [Internet]. Toronto: Canadian Generic Pharmaceutical Association (CGPA); 2013. [cited 2013 Sep 22]. Available from: <http://www.canadiangenerics.ca/seb/en/biologics.asp>.
5. Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, Kötter I, Hoese G, Pfäfflin A, et al.; German Collaborative Arthritis Centres. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:738-45.
6. Philippidis A. The top 25 best-selling drugs of 2014. 2015. <http://www.geneng-news.com>. Accessed 20 Feb 2016.
7. Berger H. Report from Brazil. BioPharm International 2013 [<http://www.biopharminternational.com/biopharm/Standards+%26+Regulation/Reportfrom-Brazil/ArticleStandard/Article/detail/827349>].
8. Mould-Quevedo J, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Esquivel-Valerio J, Ventura-Ríos L, et al. Social costs of the most common inflammatory rheumatic disease in Mexico from the patient's perspective. *Gac Med Mex*. 2008;144:225-31.
9. Álvarez-Hernández E, Peláez-Ballestas I, Boonen A, Vázquez-Mellado J, Hernández-Garduño A, Rivera FC, et al. Catastrophic expenses and rate of impoverishment as consequence of the cost of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2012;8:168-73.
10. Verstappen SM. Rheumatoid arthritis and work: The impact of rheumatoid arthritis on absenteeism and presenteeism. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Jun;29(3):495-511.
11. Morales-Romero J, Gonzales-Lopez L, Celis A, Rodriguez-Arreola BE, Cabrera-Pivaral CE, Gamez-Nava JI. Factors associated with permanent work disability in Mexican patients with rheumatoid arthritis. A case control study. *J Rheumatol*. 2006;33:1247-9.
12. Moots RJ, Haraoui B, Matucci-Cerinic M, van Riel PL, Kekow J, Schaevebeke T, et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: evidence from clinical practice *Clin Exp Rheumatol*, 29 (2011), pp. 26-34.
13. Askling J, Forell CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1339-44.
14. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Pavlova M, Uhlig T, et al.; Working Group 'Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe'. Inequities in access to biologic and syntheticDMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:198-206.
15. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Toloza S, da Rocha Castelar Pinheiro G, Lazovskis J, et al. Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1666-72.
16. McIntyre D, Thiede M, Birch S. Access as a policy-relevant concept in low- and middle-income countries. *Health Econ Policy Law*. 2009 Apr;4(Pt 2):179-93.
17. Depont F, Berenbaum F, Filippi J, Le Maitre M, Nataf H, Paul C, et al. Interventions to Improve Adherence in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Disorders: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015 Dec 16;10(12):e0145076.
18. Palmer D, El Miedany Y. Shared decision making for patients living with inflammatory arthritis. *Br J Nurs*. 2016 Jan 14-27;25(1):31-5.
19. Wilkinson RG. *Unhealthy Societies: The Afflictions of Inequality*. Taylor and Francis group.2002.
20. Drummond M. Economic evaluation of health interventions. *BMJ* 2008;337:a1204.
21. Kirwan JR, Chapat de Saintonge DM, Joyce CRB. Clinical judgment analysis. *QJ Med*. 1990;76:935-49.
22. OMERACT Committee: Conference on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials, Maastricht, The Netherlands, April 29-May 2, 1992. *J Rheumatol*. 1993;20:525-91.
23. Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Reil PLCM, Kirwan JR, Edmonds JP, Smolen JS, Khaltayev N, Muirden K. World Health Organisation (WHO) and International League Against Rheumatism (ILAR) core endpoints for symptom-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *The Journal of Rheumatology* 1994; 21(supl 41): 86-9.
24. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 1993 Jun;36(6):729-40.
25. Boers M, Kirwan JR, Tugwell P, et al. The OMERACT Handbook Published by OMERACT Updated April-13-17.
26. Boers M, Brooks P, Strab V, Tugwell P. The OMERACT Filter for outcome measures in rheumatology. *J Rheumatol*. 1998;25:198-923.
27. Boers M, Kirwan JR, Gossec L, Conaghan PG, D'Agostino MA, Bingham CO 3rd, et al. How to choose core outcome measurement sets for clinical trials: OMERACT 11 approves filter 2.0. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):1025-30.
28. Drummond MF, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. (Oxford Medical Publications). 3rd edition 2005.
29. Directions and Consolidating Directions to the National Institute for Health and Clinical Excellence 200 [Internet]. Available from: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20081212093318/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsLegislation/DH_073796.
30. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pissetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1-10 directions.
31. Lenman M, Abraham S. Diagnosis and management of psoriatic arthropathy in primary care. *Br J Gen Pract*. 2014 Aug;64(625):424-5.



**SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA**