

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SEGURANÇA DOS FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA (FARMD) BIOLÓGICOS

SAFETY PROFILE EVALUATION OF THE BIOLOGICAL DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (DMARD)

¹ARAUJO, T. S.; ²OBRELI-NETO, P. R.

^{1 e 2}Departamento de Farmácia – Centro Universitário das Faculdade Integradas de Ourinhos – UNIFIO/FEMM

RESUMO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença crônica, autoimune e debilitante, caracterizada principalmente por inflamação e dano articular. Apesar de ser incurável, existem abordagens terapêuticas modernas capazes de controlar a doença, tais como os Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença (FARMD) biológicos, os quais atuam pela imunossupressão para controlar os sintomas da doença, bem como prevenir complicações à longo prazo. Devido à imunossupressão, podem causar diversos eventos adversos, por isso, o objetivo deste estudo foi analisar a segurança dos FARMD biológicos. Para isso, foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, sem horizonte de tempo e sem restrição de idiomas, considerando revisões sistemáticas que abordavam os FARMD biológicos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Os resultados mostraram que o Abatacepte e o Golimumabe são seguros para uso a curto prazo; o RTX apresenta resultados de segurança favoráveis, além da combinação Rituximabe (RTX) + Metotrexato (MTX) ser tão segura quanto o MTX isoladamente; o Tocilizumabe (TCZ) apesar de alterar o perfil lipídico dos pacientes, a sua segurança parece ser aceitável; o Adalimumabe (ADA) mostrou ser seguro tanto isoladamente quanto em combinação com MTX, entretanto a desistência, bem como as reações no local da aplicação, foram maiores no grupo ADA em comparação com o grupo controle; em relação ao Certolizumabe Pegol os eventos adversos se mostraram mais comuns neste grupo em comparação com o grupo controle, porém com resultados sem significância, com exceção das infecções no trato respiratório superior e nasofaringite; o Etanercepte (ETA) também apresentou resultado de segurança aceitável, tendo como evento adverso mais comum a reação no local da aplicação, porém, sem significância; por fim, não houve diferença significativa nos eventos adversos entre os grupos Infliximabe (IFX) e controle, com exceção da reação no local da aplicação. De uma forma geral, os resultados das revisões sistemáticas incluídas neste artigo sugerem que os FARMD biológicos são seguros para uso à curto prazo, sendo a reação no local da aplicação o evento adverso mais comum observado entre estes fármacos, entretanto, são necessários estudos mais longos para avaliar a segurança ao longo do tempo.

Palavras-chave: Segurança; Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença; Artrite Reumatoide;

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic, autoimmune and debilitating disease, characterized mainly by inflammation and joint damage. Despite being incurable, there are modern therapeutic approaches capable of controlling the disease, such as biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD), which act by immunosuppression to control the symptoms of the disease, as well as prevent loong-term complications. Due to immunosuppression, they can cause several adverse events, so the aim of this study was to analyze the Safety of biological DMARD. To do this, a search was performed in the PubMed database, with no time horizon and no language restriction, considering systematic reviews that approached the biological DMARD recommended by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Rheumatoid Arthritis. The results showed that Abatacept and Golimumab ar safe for short-term use; RTX presents favorable safety results, in addition to the combination Rituximab (RTX) + Methotrexate (MTX) being as safe as MTX alone; the Tocilizumab (TCZ) despite changing the lipid profile of patients, its safety seems to be acceptable; the Adalimunab (ADA) was shown to be safe both alone and in combination with MTX, however withdrawal, as well as injection site reaction, were greater in the ADA group compared to the control group; in relation to certolizumab

pegol, adverse events were more common in this group compared to the control group, but with insignificant results, except for upper respiratory tract infections and nasopharyngitis; the Etanercept (ETA) also presented an acceptable safety result, having the injection site reaction as the most common adverse event, however, without significance; finally, there was no significant difference in adverse events between the Infliximab (IFX) and control groups, with the exception of the injection site reaction. In general, the results of the systematic reviews included in this article suggest that biological DMARD are safe for short-term use, with the injection site reaction being the most common adverse event observed among these drugs, however, longer studies are needed. to assess safety over time.

Keywords: Safety; Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs; Rheumatoid Arthritis.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença crônica, autoimune, debilitante, caracterizada principalmente por inflamação e dano articular (FERRO *et al.*, 2017). A doença acomete 0,5 a 1% da população adulta mundial, com maior incidência com o aumento da idade; além de ser observada uma maior prevalência da AR entre mulheres em comparação aos homens (proporção 3:1). Apesar de ainda não se conhecer completamente a patogenia dessa doença, evidências sugerem que diversos fatores genéticos e ambientais favorecem o desenvolvimento da mesma (DERKSEN; HUIZINGA; VAN DER WOUDE, 2017; LITTLEJOHN; MONRAD, 2018; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016)

A AR é desencadeada por uma desregulação imunológica, na qual auto-anticorpos começam a atacar antígenos próprios. O Fator Reumatoide (FR) – anticorpos IgM e IgA direcionados contra o fragmento Fc da IgG – e os anticorpos contra peptídeos citrulinados (*Anti-Citrullinated Protein Antibodies* – ACPA) – dos isotipos de IgG, IgA ou IgM – são os principais envolvidos no desenvolvimento da AR, sendo que 50-70% dos portadores da doença apresentam soropositividade para estes auto-anticorpos. A citrulinação, é uma reação pós-traducional mediada pelas enzimas peptidil-arginina deiminase, que convertem o aminoácido arginina em citrulina, e ocorre com maior frequência em condições patológicas, podendo afetar proteínas como a vimentina e a fibrina. Essas proteínas citrulinadas presentes na sinóvia inflamada são, então, alvos para os ACPA e estes, em combinação com FR levam, através da porção Fc dos anticorpos, ao desencadeamento da resposta imunológica, em especial, pela ativação dos macrófagos a partir da estimulação de seus receptores Fcγ (ALARCON; ANDRADE, 2007; DERKSEN; HUIZINGA; VAN DER WOUDE, 2017).

As articulações são os primeiros e principais alvos da autoimunidade na AR, onde se desenvolve uma inflamação persistente da membrana sinovial,

caracterizada pela infiltração leucocitária – em especial de células T, B e monócitos – no espaço sinovial. Juntamente com a infiltração leucocitária, ocorre também a angiogênese e a expansão dos fibroblastos e macrófagos sinoviais – hiperplasia do tecido sinovial – característica esta denominada de “pannus”. As células sinoviais – fibroblastos e macrófagos – alteram seu comportamento na AR, na qual os fibroblatos exibem comportamento anormal invadindo o espaço cartilaginoso, com consequente destruição da articulação, enquanto que os macrófagos levam a produção de citocinas pró-inflamatórias, as quais favorecem para a persistência da inflamação (ALETAHA; SMOLEN, 2018; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

As citocinas exercem um papel fundamental na inflamação sinovial, sendo produzidas pelas células envolvidas na resposta inflamatória, dentre as quais se destacam o Fator de Necrose Tumoral (TNF), Interleucina-1 (IL-1) e a Interleucina-6 (IL-6), que promovem a ativação de células endoteliais e a atração de células do sistema imunológico para o espaço sinovial, induzindo ou agravando a inflamação, promovendo, então, os sinais e sintomas típicos da AR, tais como dor e inchaço das articulações e degradação da cartilagem e dos ossos (ALETAHA; SMOLEN, 2018; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010).

Apesar da AR ser incurável, atualmente existem abordagens terapêuticas modernas capazes de controlar a doença (ALETAHA; SMOLEN, 2018). Nesse sentido, o tratamento da AR visa interromper a inflamação, inibir a progressão do dano articular e em outros órgãos, aliviar os sintomas e reduzir as complicações à longo prazo (FERRO *et al.*, 2017).

Levando em consideração que a AR é uma doença de caráter autoimune, os fármacos mais utilizados são aqueles capazes de atuar contra a resposta imunológica, conhecidos como Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença (FARMD), os quais podem ser classificados como sintéticos ou biológicos. Os FARMD sintéticos têm sido utilizados há mais de 50 anos, sendo o metotrexato o fármaco mais importante desta classe. Entretanto, se o objetivo do tratamento não for alcançado com o metotrexato, os FARMD biológicos são uma nova opção (ALETAHA; SMOLEN, 2018). Entretanto, os FARMD biológicos podem causar eventos adversos decorrentes de seu mecanismo de ação, que é a imunossupressão; por isso, é de fundamental importância avaliar a segurança destes fármacos.

Nesse contexto, o objetivo desse estudo é analisar a segurança dos Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença (FARMD) biológicos.

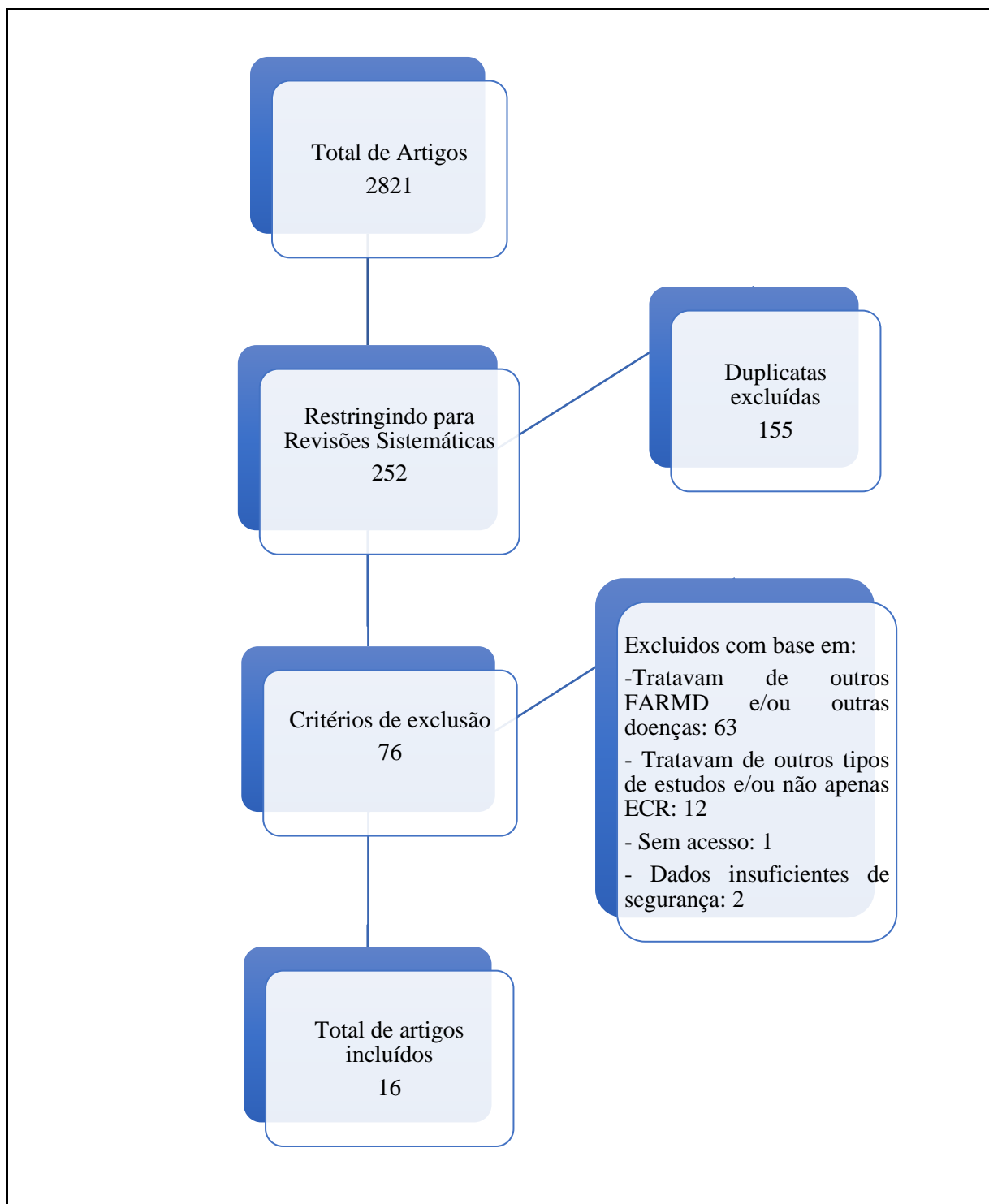
MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica sem horizonte de tempo, realizada na base de dados PubMed com os seguintes descritores: *Abatacept and Rheumatoid, Arthritis and Safety*; *Rituximab and Rheumatoid, Arthritis and Safety*; *Tocilizumab and Rheumatoid, Arthritis and Safety*; *Adalimumab and Rheumatoid, Arthritis and safety*; *Certolizumab Pegol and Rheumatoid, Arthritis and safety*; *Etanercept and Rheumatoid, Arthritis and safety*; *Golimumab and Rheumatoid, Arthritis and safety* e *Infliximab and Rheumatoid, Arthritis and Safety*, que se referem aos Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença (FARMD) biológicos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide (BRASÍLIA, 2020).

Foram considerados os artigos cujas metodologias tratavam de revisões sistemáticas que abordavam apenas ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR), em qualquer idioma. Como critério de exclusão foram considerados: revisões sistemáticas que tratavam de outros FARMD (com exceção do Metotrexato, que foi considerado por ser primeira linha do tratamento da AR) e/ou outras doenças; que tratavam de outros tipos de estudo e/ou não apenas ECR; àquelas sem acesso e também com dados insuficientes de segurança.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 2821 artigos e, destes, apenas 16 artigos atenderam aos critérios de inclusão (Figura 1), nos quais os resultados são apresentados abaixo.

Figura 1: Diagrama de revisões sistemáticas incluídas

Quadro 1. Revisões sistemáticas que avaliam a segurança do FARMD biológico não anti-TNF Abatacepte.

Autor, ano	Desenhos dos estudos que incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos, número de pacientes incluídos	Resultados de segurança
Maxcell; Singh, 2010	Ensaio clínico controlado e randomizado, sete, 2908	Foi verificado que o total de eventos adversos foi significativamente maior no grupo abatacepte comparado com o placebo, mas o RR foi baixo (RR 1,05; IC 95% 1,01 - 1,08). Outros resultados de dados não foram significativos, com exceção de infecções graves em 12 meses, que foram comuns no grupo abatacepte em comparação ao controle (OR 1,91; IC 95% 1,07 - 3,42).

IC = Intervalo de Confiança; RR = Risco Relativo; OR = *Odds Ratio*.

Conforme observado no quadro acima, o total de eventos adversos e infecções graves foram significativamente maiores no grupo abatacepte comparado ao grupo placebo, entretanto, a retirada devido aos eventos adversos, as infecções no trato respiratório superior, a malignidade e a mortalidade, não tiveram significância estatística entre os grupos abatacepte e placebo, o que pode ser devido ao tamanho da amostra e ao curto período de acompanhamento, o que mostra que o fármaco é seguro para uso a curto prazo, porém, são necessários estudos a longo prazo para determinar melhor o perfil de segurança (MAXWELL; SINGH, 2010).

Quadro 2. Revisões sistemáticas que avaliam a segurança do FARMD biológico não anti-TNF rituximabe (RTX).

Autor, ano	Desenhos dos estudos incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos, número de pacientes incluídos	Resultados de segurança
Lee <i>et al.</i> , 2010	Ensaio clínico controlado e randomizado, três, 938	Foi verificado que a incidência de pacientes que apresentaram eventos adversos no grupo RTX não foi maior do que nos grupos placebo (RR 1,062; IC 95% 0,912-1,236 P = 0,438). Com relação ao número de pacientes que experimentaram pelo menos um evento adverso grave, nenhuma diferença significativa foi observada entre os pacientes tratados com RTX e placebo (RR 0,855; IC 95% 0,622 - 1,174, P = 0,333).
de Lemos <i>et al.</i> , 2014	Ensaio clínico controlado e randomizado, seis, 2139	Foi verificado que não houve diferença entre os grupos de intervenção e controle em relação à incidência de eventos adversos graves, malignidade e morte. Apesar da infecção ter sido o evento adverso mais comum, a sua taxa de ocorrência foi baixa, cerca de 2% após 24 meses de tratamento e aumentando para aproximadamente 6% após este período. As reações agudas à primeira infusão foram mais comuns no grupo RTX (RR 1,55; IC 95% 1,30 - 1,86; P = 0,42), entretanto, na segunda infusão houve uma associação oposta, sendo mais comum no grupo placebo (RR 0,79; IC 95% 0,63 - 0,99; P = 0,83), porém, ambas sem diferença significativa. As descontinuações devido aos eventos adversos não foram diferentes entre os grupos.
Wang <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico controlado e randomizado, cinco, 3299	Foi verificado que não houve diferença significativa entre os dois grupos (RTX + MTX e MTX) em relação à taxa total de complicações (RR = 1,00; IC 95% 0,96 - 1,03, P = 0,786) e a taxa de infecções (RR = 1,00; IC 95% 0,91 - 1,10, P = 0,973). Não houve diferença significativa entre as diferentes doses de RTX para ocorrência de complicações (1000mg, RR = 1,00; IC 95% 0,96 - 1,04, P = 0,967; 500mg, RR = 0,99; IC 95% 0,94 - 1,04, P = 0,640) e ocorrência de infecções (1000mg, RR = 1,00; IC 95% 0,91 - 1,10, P = 0,592; 500mg, RR = 1,00; IC 95% 0,91 - 1,10, P = 0,538).

IC = Intervalo de Confiança; RR = Risco Relativo; MTX = Metotrexato; RTX = Rituximabe.

Lee *et al.* (2011) compararam RTX + Metotrexato (MTX) – um FARMD sintético considerado como 1ª escolha de tratamento (BRASÍLIA, 2020) – com placebo + MTX e demonstraram que o RTX não foi associado a qualquer aumento nos eventos adversos; além disso, nenhuma diferença significativa foi observada entre RTX + MTX e MTX + placebo no que diz respeito às proporções de pacientes que experimentaram pelo menos um evento adverso sério, sendo que a maioria dos

eventos adversos observadas foram associadas à primeira infusão e foi de gravidade leve a moderada. Apesar dos resultados de segurança favoráveis, algumas limitações devem ser consideradas, como o (1) número pequeno de artigos incluídos; (2) nenhum dos estudos foi realizado a longo prazo, variando de 24 a 48 semanas; e (3) a necessidade de estudos com RTX em monoterapia na AR ativa (LEE; BAE; SONG, 2011).

A revisão sistemática realizada por de Lemos *et al.* (2014) avaliou o RTX 1000mg aplicado duas vezes em intervalo de 15 dias associado ao MTX semanal e, de uma forma geral, demonstrou que essa associação mostrou-se tão segura quanto o MTX. Entretanto, apesar do resultado favorável, esta revisão sistemática tem algumas limitações, como por exemplo, todos os ensaios clínicos incluídos foram financiados pela indústria farmacêutica o que pode ter levado a uma superestimação dos resultados; além disso, os ensaios clínicos foram realizados em populações cuidadosamente selecionadas, o que demonstra que o perfil dos pacientes não reflete a realidade, principalmente no que se refere à adesão ao tratamento (visto que esses pacientes são acompanhados de forma mais rigorosa) e às comorbidades, uma vez que excluem pacientes com múltiplas comorbidades (DE LEMOS *et al.*, 2014).

Por fim, Wang *et al.* (2020) avaliaram RTX em combinação com MTX e MTX isoladamente e demonstraram que não houveram diferenças significativas nas taxas de complicações totais (dor de cabeça, náusea e diarreia) entre estes grupos ($P > 0,05$), bem como entre diferentes doses de RTX; o mesmo foi observado para a ocorrência de infecções, o que demonstra que RTX + MTX é seguro, porém, estudos a longo prazo são necessários para identificar potenciais complicações a longo prazo (WANG; BAO; JI, 2020).

Quadro 3. Revisões sistemáticas que avaliam a segurança do FARMD biológico não anti-TNF Tocilizumabe (TCZ).

Autor, ano	Desenhos dos estudos incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos, número de pacientes incluídos	Resultados de segurança
Singh; Lopez-Olivo, 2011	Ensaio clínico controlado e randomizado, oito, 3334	Foi verificado que o grupo TCZ (TCZ + MTX/FARMD) foi mais propenso a desenvolver quaisquer eventos adversos (1,1x vezes; RR 1,14; IC 95% 1,07 – 1,21), distúrbios gastrointestinais (1,5 vezes; RR 1,42; IC 95% 1,18 – 1,71), erupções cutâneas (4 vezes; RR 3,63; IC 95% 1,03 – 12,82), 30% de elevação da proporção de LDL/HDL (1,7 vezes; RR 1,66; IC 95% 1,24 – 2,23), 30% na proporção do HDL (1,7 vezes; RR 1,72; IC 95% 1,16 – 2,57) e uma queda na contagem de neutrófilos (7,1 vezes; RR 7,11; IC 95% 4,41 – 11,46), comparado com o grupo placebo (Placebo + MTX/FARMD); entretanto, nenhuma diferença foi observada entre os grupos em relação à mortalidade (RR 0,52; IC 95% 0,07 – 3,65), eventos adversos graves (RR 1,50; IC 95% 0,99 – 2,25) ou infecções do trato respiratório superior (RR 1,29; IC 95% 0,65 – 2,60). Em relação à comparação do TCZ ao MTX, o TCZ teve uma probabilidade significativa maior de estar associado a qualquer evento adverso (RR 1,15; IC 95% 1,06 – 1,26), erupção cutânea (RR 2,49; IC 95% 1,13 – 5,51), paroníquia (RR 8,31; IC 95% 1,07 – 64,80) e aumento dos triglicéridos (RR 8,21; IC 95% 3,73 – 18,09); enquanto que as desistências devido aos eventos adversos não diferiram entre os grupos (RR 2,26; IC 95% 1,00 – 5,09).
Navarro <i>et al.</i> , 2014	Ensaio clínico controlado e randomizado, oito,	Foi verificado que os pacientes do grupo TCZ 4mg/kg foram aqueles que apresentaram mais eventos adversos (76%), em comparação com o grupo TCZ 8mg/kg (74,3%) e placebo (66%). Dos eventos adversos apresentados pelo grupo TCZ, as infecções, as anormalidades nos testes de lipídeos (LDL e TG) e da função hepática e os efeitos gastrointestinais, foram aqueles clinicamente significantes. 3,8% dos pacientes no grupo placebo, 6,8% no grupo TCZ 4mg/kg e 4,9% no grupo TCZ 8mg/kg, desistiram do estudo em decorrência dos eventos adversos. Eventos adversos graves ocorreram em 5,2%, 7,1% e 6,3% em pacientes no grupo placebo, TCZ 4mg/kg e TCZ 8mg/kg, respectivamente. Em relação às mortes, ocorreram 0,2%, 0,2% e 0,5% nos grupos placebo, TCZ 4mg/kg e TCZ 8mg/kg, respectivamente.

HDL = Lipoproteína de Alta Densidade; IC = Intervalo de Confiança; LDL = Lipoproteína de Baixa Densidade; MTX = Metotrexato; RR = Risco Relativo; TCZ = Tocilizumabe; TG = Triglicéridos.

Conforme observado no quadro acima, é possível perceber que a revisão sistemática de Singh; Lopez-Olivo (2011) mostrou que os eventos adversos, incluindo a elevação do colesterol e suas frações (Lipoproteína de Alta Densidade – HDL e Lipoproteína de Baixa Densidade LDL), redução da contagem de neutrófilos e desordens gastrointestinais foram maiores no grupo TCZ em comparação com o grupo placebo; porém, por outro lado, o número de eventos adversos graves, mortes e desistência devido aos eventos adversos não foram significantes entre os grupos TCZ e placebo. Portanto, apesar das limitações dos estudos consideradas pelos autores, tais como o tamanho da amostra e o curto seguimento da maioria dos estudos, a segurança geral do TCZ parece ser aceitável (SINGH; BEG; LOPEZ-OLIVO, 2011).

Em comparação com a revisão sistemática de Singh; Lopez-Olivo (2011), Navarro *et al.* (2014) também mostraram que TCZ é capaz de alterar o perfil lipídico dos pacientes, mostrando o que parece ser um dos eventos adversos marcantes do fármaco em questão. Em relação aos eventos adversos em geral, é possível perceber através dos resultados no gráfico acima que as diferenças não foram tão marcantes entre os grupos em estudo. Por fim, apesar dos dados serem promissores, estudos a longo prazo são necessários para caracterizar melhor o perfil de segurança deste fármaco, em especial durante a gravidez e lactação (NAVARRO *et al.*, 2014).

Quadro 4. Revisões sistemáticas que avaliam a segurança do FARMD biológico anti-TNF Adalimumabe (ADA).

Autor, ano	Desenhos dos estudos incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos, número de pacientes incluídos	Resultados de eficácia
Navarro-Sarabia <i>et al.</i> , 2006	Ensaio clínico controlado e randomizado, seis, 2390	Foi verificado que não houve diferença significativa entre ADA e os grupos controles na maioria dos itens considerados (eventos adversos graves, desistência devido aos eventos adversos e infecções graves), com exceção da frequência de infecções graves no estudo mais longo no qual 3,81% dos pacientes no grupo ADA tiveram infecções sérias vs 0,5% nos pacientes no grupo placebo (RR 7,64; IC 95% 1,02 - 57,18).
Wiens <i>et al.</i> , 2010	Ensaio clínico controlado e randomizado, oito, 2692	Foi verificado que não houve diferenças significativas entre os grupos (ADA 20mg SC semanalmente ou ADA 40mg SC a cada duas semanas com placebo, com ou sem concomitante MTX) para eventos adversos graves (RR 0,98; IC 95% 0,67 - 1,43; P = 0,90), infecções graves (RR 2,22; IC 95% 0,83 - 5,99; P = 0,11), malignidade (RR 0,55; IC 95% 0,14 - 2,11; P = 0,38) ou mortes (RR 2,52; IC 95% 0,72 - 8,86; P = 0,15). Contudo, descontinuação devido aos efeitos adversos foram significativamente maiores no grupo ADA (RR 1,56; IC 95% 1,04 - 2,35; P = 0,03), sugerindo um maior número de eventos adversos neste grupo durante o estudo em comparação com o grupo controle.
Machado <i>et al.</i> , 2013	Ensaio clínico controlado e randomizado, nove 3461	Foi verificado que os resultados referentes aos eventos adversos não foram estatisticamente significantes, exceto para reações no local da aplicação, (1) com resultado estatisticamente significativo (RR 12,45; IC 95% 3,92 - 39,52; P = 0,68) nos estudos que avaliaram ADA 40mg vs. Placebo e (2) na qual favoreceu o grupo placebo + MMCD, porém com intervalo de confiança limitrofe (RR 1,32 IC95% 1,02 - 1,71; P = 0,38), nos estudos que avaliaram ADA 40mg + MMCD vs. Placebo + MMCD. O RR (IC 95%) para reações adversas graves foi 1,24 (0,49; 3,13).

ADA = Adalimumabe; IC = Intervalo de Confiança; MMCD = medicamentos modificadores do curso da doença; MTX = Metotrexato; RR = Risco Relativo; SC = Subcutâneo.

Os dados de segurança trazidos por Navarro-Sarabia *et al.* (2006) foram analisados considerando todas as doses de ADA e em todos os períodos de tratamento, os quais não mostraram diferença significativa entre os eventos adversos, mas a positividade para Anticorpos Antinucleares é consistentemente mais comum no grupo ADA, apesar de não ser clinicamente relevante. De uma forma geral, ADA em combinação com MTX ou isoladamente é seguro, entretanto, ainda são necessários estudos a longo prazo (NAVARRO-SARABIA *et al.*, 2006).

Conforme observada no quadro acima, Wiens *et al.* (2010) demonstraram que não houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos eventos adversos, porém, a desistência devido aos efeitos adversos foi significativamente maior no grupo ADA em comparação com o grupo controle ($P = 0,03$), o que sugere um maior número de eventos adversos no primeiro grupo, sendo os mais comuns descritos nos estudos a hipercolesterolemia, diminuição da hemoglobina, hemorragia, náusea, síndrome gripal, dor de cabeça, erupção cutânea e reação no local da injeção (WIENS *et al.*, 2010).

Quadro 5. Revisões sistemáticas que avaliam a segurança do FARMD biológico anti-TNF Certolizumabe Pegol.

Autor, ano	Desenhos dos estudos incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos, número de pacientes incluídos	Resultados de segurança
Ruiz Garcia <i>et al.</i> , 2011	Ensaio clínico controlado e randomizado, cinco, 2094	Foi verificado que apesar da maioria dos eventos adversos mais importantes serem mais frequentes no grupo certolizumabe pegol (200mg e 400mg) em comparação com o grupo placebo, os mesmos não tiveram significância, tais como, qualquer evento adverso (200mg RR 1,21; IC 95% 1,08 – 1,35), eventos adversos graves (200mg OR 2,02; IC95% 1,24 – 3,30/ 400mg OR 1,92; IC 95% 1,30 – 2,83); eventos adversos que levam a morte (200mg OR 1,47; IC 95% 0,18 – 11,76/ 400mg OR 2,16; IC 95% 0,41 – 11,79), mortes (200mg OR 1,85; IC 95% 0,29 – 11,86/ 400mg OR 2,16; IC 95% 0,40 – 11,79), infecções graves (200mg OR 3,30; IC 95% 1,45 – 7,51/ 400mg 3,25; IC 95% 1,65 – 6,39) e tuberculose (200mg OR 4,53; IC 95% 0,71 – 29,11/ 400mg OR 4,55; IC 95% 0,79 – 29,11). Por outro lado, qualquer evento adverso (RR 1,20; IC 95% 1,10 – 1,30) foi significativamente mais comum no grupo certolizumabe 400mg em comparação com o placebo, enquanto infecções no trato respiratório superior (OR 2,21; IC 95% 1,15 – 4,25) e nasofaringite (OR 2,71; IC 95% 1,30 – 5,66) foram significativamente mais comuns no grupo cetolizumabe 200mg em comparação com o placebo. Em relação às desistências devido aos eventos adversos, a diferença em relação ao grupo placebo também foi significativa (200mg OR 2,40; IC 95% 1,16 – 4,95/ 400mg OR 2,41; IC 95% 1,26 – 4,63).

IC = Intervalo de Confiança; RR = Risco Relativo; OR = *Odds Ratio*.

Por fim, Machado *et al.* (2013) demonstraram que não há significância nos resultados de eventos adversos entre os grupos em estudo (ADA 40mg a cada 2 semanas + MTX vs. Placebo + MTX e ADA 40mg a cada duas semanas vs. Placebo), com exceção das reações no local da aplicação. Entretanto, os dados disponíveis são referentes a um tratamento a curto prazo, o que significa que estudos a longo prazo são necessários (MACHADO *et al.*, 2013).

Conforme observado no quadro acima, é possível perceber que os eventos adversos foram mais comuns no grupo certolizumabe pegol em comparação com o placebo, como as infecções mais sérias que foram mais relatadas nos grupos tratados com o fármaco em questão, porém, grande parte deles sem significância, com exceção das infecções no trato respiratório superior e nasofaringite. Nas desistências devido aos eventos adversos, as quais são significativamente mais comuns nos grupos certolizumabe pegol em comparação com o placebo, é possível observar que não são doses dependentes. Por fim, os dados referentes à segurança apresentados por Ruiz Garcia (2011) são limitados, especialmente a longo prazo (RUIZ GARCIA *et al.*, 2011).

Quadro 6. Revisões sistemáticas que avaliam a segurança do FARMD biológico anti-TNF Etanercepte (ETA)

Autor, ano	Desenhos dos estudos incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos, número de pacientes incluídos	Resultados de eficácia
Blumenauer <i>et al.</i> , 2003	Ensaio clínico controlado e randomizado, três	Foi verificado que não houve diferença significativa na incidência de infecções do trato respiratório superior (10mg: RR 0,85; IC 95% 0,66 – 1,09/ 25mg: RR 1,05; IC 95% 0,84 – 1,33), cefaleia (10mg: RR 1,04; IC 95% 0,78,1,40/ 25mg: RR 0,92; IC 95% 0,68 - 1,24), sinusite (10mg: RR 0,84; IC 95% 0,56 - 1,26/ 25mg: RR 0,67; IC 95% 0,43 - 1,04), rinite (RR 1,21; IC 95% 0,81 - 1,79/ 25mg: RR 1,14; IC 95% 0,77 - 1,71) ou diarreia (10mg: RR 1,11; IC 95% 0,71 -1,75/ 25mg: RR 1,01; IC 95% 0,67 - 1,51) nos grupos ETA 10mg ou 25mg SC 2x/semana em comparação com os grupos controles. Apenas no grupo ETA 25mg foi relatada a avaliação da incidência de náuseas (RR 0,57; IC 95% 0,40 – 0,81), tonturas (RR 1,03; IC 95% 0,63 -1,68), astenia (RR 1,12; IC 95% 0,69 - 1,82), dor abdominal (RR 0,99; IC 95% 0,57 - 1,72), dispepsia (RR 1,26; IC 95% 0,74 - 2,15) e úlceras bucais (RR 0,36; IC 95% 0,19 – 0,69), dos quais, náusea e úlceras na boca apresentaram significância estatística, mostrando serem reduzidos no grupo ETA em comparação com o placebo. As reações no local da injeção foram significativamente maiores nos grupos ETA em comparação com o controle (10mg: RR 3,86; IC 95% 2,59 - 5,77/ 25mg: RR 4,77; IC 95% 3,26 -6,97), enquanto que as desistências devido aos eventos adversos, não houve diferença significativa para ETA 10mg (RR 0,59; IC 95% 0,31 – 1,10), porém, para o ETA 25mg foi significativamente menor no grupo tratado em comparação com placebo (RR 0,50; IC 95% 0,27 – 0,94).
Wiens <i>et al.</i> , 2009	Ensaio clínico controlado e randomizado, oito, 2385	Foi verificado que não houve diferença significativa em relação aos eventos adversos entre pacientes tratados com ETA e placebo, avaliados através dos parâmetros: eventos adversos graves (RR 0,88; IC 95% 0,66 – 1,17; P = 0,38), infecções sérias (RR 0,87; IC 95% 0,60 – 1,26; P = 0,57), malignidade (RR 1,48; IC 95% 0,66 – 3,35; P = 0,32) e mortes (RR 1,51; IC 95% 0,34 – 6,63; P = 0,58). O mesmo ocorreu com as desistências devido aos eventos adversos (RR 0,84; IC 95% 0,67 – 1,06).

ETA = Etanercepte; IC = Intervalo de Confiança; RR = Risco Relativo.

Blumenauer *et al.* (2003) avaliaram ETA nas dosagens de 10mg e 25mg SC 2x/semana comparado com placebo ou MTX e, de uma forma geral, o fármaco em questão apresenta um perfil de segurança aceitável, apesar de ainda serem

necessários estudos a longo prazo para melhor caracterizar este perfil (BLUMENAUER *et al.*, 2003).

Wiens *et al.* (2009) avaliaram ETA 25mg 2x/semana ou 50mg semanalmente comparado com placebo com ou sem MTX, e demonstraram que os eventos adversos mais comuns são a reação no local da injeção, cefaleia, diarreia, erupções cutâneas e dor, entretanto, sem diferença significativa entre estes eventos nos grupos em estudo, o que é confirmado pela ausência de significância estatística em relação às desistências por eventos adversos entre os grupos ETA e placebo (WIENS *et al.*, 2009).

Quadro 7. Revisões sistemáticas que avaliam a segurança do FARMD biológico anti-TNF Golimumabe.

Autor, ano	Desenhos dos estudos incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos, número de pacientes incluídos	Resultados de eficácia
Singh <i>et al.</i> , 2010	Ensaio clínico controlado e randomizado, quatro, 1714	Foi verificado que não houve diferença significativa entre os grupos tratados com golimumabe e placebo no número de eventos adversos (RR 0,97; IC 95% 0,87 – 1,09; P = 0,44), eventos adversos graves (RR 0,80; IC 95% 0,23 – 2,77; P = 0,85), infecções (RR 1,14; IC 95% 0,89 – 1,49; P = 0,8), infecções graves (RR 0,76; IC 95% 0,17 – 3,39; P = 0,9), tuberculose (P = 0,5), infecções pulmonares (RR 0,66; IC 95% 0,29 – 1,47; P = 0,9) câncer (RR 0,78; IC 95% 0,08 – 7,17; P = 0,8), desistência devido aos eventos adversos (RR 0,56; IC 95% 0,24 – 1,29; P = 0,2) e mortes (RR 1,02; IC 95% 0,11 – 9,71; P = 0,99).

IC = Intervalo de Confiança; RR = Risco Relativo.

De acordo com os resultados apresentados no quadro acima, o perfil de segurança do golimumabe a curto prazo é aceitável, sendo que não houve diferença significativa entre os grupos golimumabe e placebo em relação aos eventos adversos, eventos adversos graves, infecções, infecções graves, infecções pulmonares, tuberculose, câncer, desistência devido aos eventos adversos e mortes; entretanto, devido aos estudos incluídos na revisão sistemática de Singh *et al.* (2010) serem pequenos e de curto duração, não tiveram potência para afirmar os resultados de segurança, sendo necessários estudos de vigilância e longo prazo para avaliação da mesma (SINGH; NOORBALOOCHI; SINGH, 2010).

Quadro 8: Revisões sistemáticas que avaliam a segurança do FARMD biológico anti-TNF infliximabe (IFX).

Autor, ano	Desenhos dos estudos incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos, número de pacientes incluídos	Resultados de eficácia
Blumenauer <i>et al.</i> , 2002	Ensaio clínico controlado e randomizado, dois, 529	Foi verificado que não houve diferença significativa na incidência de infecções graves (RR 0,72; IC 95% 0,28 -1,84), neoplasias (RR 1,78; IC 95% 0,09 – 34,05) e doença semelhante ao LES (RR 0,63; IC 95% 0,07 – 5,93) entre os grupos IFX e controle 6 meses. Para os grupos IFX e controle 12 meses, também não houve diferença significativa para infecções graves (RR 0,76; IC 95% 0,33 – 1,73). A

		incidência de morte atingiu apenas significância estatística (RR 0,22; IC 95% 0,05 – 0,99) entre os grupos IFX e controle 6 meses. As desistências devido aos eventos adversos entre os grupos IFX e controle não foram estatisticamente diferentes.
Wiens <i>et al.</i> , 2009	Ensaio clínico controlado e randomizado, sete, 2129	Foi verificado que não houve diferenças significativas entre os grupos infliximabe e placebo nos parâmetros infecções (RR 1,21, IC 95% 0,99 – 1,49; P = 0,06), eventos adversos graves (RR 1,12, IC 95% 0,90 – 1,41; P = 0,32), infecções graves (RR 0,96; IC 95% 0,39 – 2,38; P = 0,93), malignidade (RR 1,64, IC 95% 0,30 – 8,39; P = 0,57) e mortes (RR 0,71, IC 95% 0,11 – 4,85; P = 0,73), com exceção das reações no local da aplicação (RR 1,97, IC 95% 1,12 – 3,45; P = 0,02). As descontinuações devido aos eventos adversos foram significativamente maiores no grupo infliximabe em comparação com o grupo controle (RR 2,05 IC 95% 1,33 – 3,16; P = 0,001)
Costa <i>et al.</i> , 2015	Ensaio clínico controlado e randomizado, nove, 3470	Foi verificado que não houve diferenças significativas entre a dose padrão de IFX (3mg/kg a cada 8 semanas) + MTX e os grupos tratados com FARMD nos desfechos de infecção (RR 1,04; IC 95% 0,73 – 1,47; P = 0,03), infecções graves (RR 1,19; IC 95% 0,48 – 2,93; P = 0,08), eventos adversos graves (RR 1,02; IC 95% 0,79 – 1,33; P = 0,57), tumores (RR 1,87; IC 95% 0,42 – 8,35; P = 0,92) e morte (RR 1,05; IC 95% 0,20 – 5,42; P = 0,55). As reações à infusão ocorreram com maior frequência no grupo IFX + MTX (RR 2,21; IC 95% 1,63 – 2,99; P = 0,03). A análise de subgrupo revelou que pacientes virgens de MTX que receberam IFX + MTX tinham infecções mais graves do que o grupo MTX (RR 2,80; IC 95% 1,14 – 6,84). Os esquemas com altas doses de IFX eram tão seguros quanto o esquema padrão em relação a eventos adversos graves (RR 1,15; IC 95% 0,77 – 1,71) e infecções graves (RR 1,84; IC 95% 0,71 – 4,79); no entanto, a I ² das infecções graves foi moderada e significativa (68%; 0,04) e ao retirar o estudo responsável pela I ² foi verificado que o risco de infecções graves tornou-se maior nos pacientes que receberam altas doses de IFX do que naqueles que receberam a dose padrão de IFX (RR 3,07; IC 95% 1,42 – 6,64). Não houve diferença significativa nas perdas de seguimento decorrentes de eventos adversos entre os grupos (RR 1,59; IC 95% 0,96 – 2,65; P = 0,11; I ² 40%); ao retirar o estudo responsável pela I ² foi observado que o risco global da perda de seguimento foi maior no grupo IFX + MTX (RR 2,05; IC 95% 1,33 – 3,16; P = 0,43); além disso, essa perda foi maior nos pacientes que nunca foram tratados com MTX (RR 3,08; IC 95% 1,49 – 6,06; P = 0,97) em comparação com aqueles com uma resposta insuficiente ao MTX. Os esquemas com altas doses de IFX foram tão seguros quanto o esquema padrão em relação à descontinuação decorrente de eventos adversos.

I² = heterogeneidade; IC = Intervalo de Confiança; IFX = Infliximabe; MTX = Metotrexato; RR = Risco Relativo; LES = Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Os resultados de segurança e desistências apresentados por Blumenauer *et al.* (2002) parecem ser aceitáveis, porém, avaliaram apenas dois ECR, dos quais um impulsionou em grande parte estes resultados, sendo necessários, então, mais estudos e para melhor caracterizar este perfil de segurança (BLUMENAUER *et al.*, 2002).

Wiens *et al.* (2009) comparam infliximabe 3mg/kg + MTX com placebo + MTX e observaram que não houveram diferenças significativas de eventos adversos entre ambos os grupos, com exceção das reações no local da aplicação que foram mais comuns no grupo tratado com infliximabe em comparação com o placebo, o que já é esperado. Além disso, as desistências devido aos eventos adversos também foram mais comuns no grupo tratado com infliximabe em comparação com o grupo controle, que pode ter sido devido às reações de infusão. Entretanto, estes resultados são de estudos a curto prazo, sendo necessários estudos a longo prazo para melhor avaliação da segurança (WIENS *et al.*, 2009).

Costa *et al.* (2015) avaliaram o IFX + MTX vs. MTX isoladamente ou em combinação com outros FARMD. Como resultado obteve que não foram observadas diferenças significativas em relação à segurança e que o aumento da dose do IFX aumenta a incidência de infecções e, portanto, não deve ser usado (COSTA *et al.*, 2015).

CONCLUSÃO

De uma forma geral, é possível observar que os resultados das revisões sistemáticas incluídas neste artigo sugerem que os FARMD biológicos apresentam mais eventos adversos em comparação com os seus controles, entretanto, a maioria dos resultados não foram estatisticamente significativos, com exceção da reação no local da aplicação, mas que já é um evento esperado, o que leva a aceitação dos mesmos como fármacos seguros. Entretanto, a maioria dos estudos abordados pelas revisões sistemáticas em análises foram de curto prazo, nos mostrando, então, que estes fármacos são seguros para uso a curto prazo, mas que são necessários estudos mais longos para avaliar a segurança ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

- ALARCON, R. T.; ANDRADE, L. E. C. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatol**, 47, p. 180-187, 2007.
- ALETAHA, D.; SMOLEN, J. S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. **Journal of the American Medical Association**, 320, n. 13, p. 1360-1372, 2018.
- BLUMENAUER, B.; JUDD, M.; CRANNEY, A.; BURLS, A. *et al.* Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. Cd004525, 2003.
- BLUMENAUER, B.; JUDD, M.; WELLS, G.; BURLS, A. *et al.* Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p. Cd003785, 2002.
- BRASÍLIA (Distrito Federal). Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da artrite reumatoide**. Brasília, 2020. 194 p.
- COSTA, J. O.; LEMOS, L. L. P.; MACHADO, M. A. A.; ALMEIDA, A. M. *et al.* Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 55, n. 2, p. 146-158, Mar-Apr 2015.
- DE LEMOS, L. L. P.; COSTA, J. O.; MACHADO, M. A. A.; ALMEIDA, A. M. *et al.* Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systematic review. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 54, n. 3, p. 220-230, May-Jun 2014.
- DERKSEN, V. F. A. M.; HUIZINGA, T. W. J.; VAN DER WOUDE, D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. **Seminars in Immunopathology**, 39, n. 4, p. 437-446, 2017.
- FERRO, F.; ELEFANTE, E.; LUCIANO, N.; TALARICO, R. *et al.* One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, 35, n. 5, p. 721-734, Sep-Oct 2017.
- LEE, Y. H.; BAE, S. C.; SONG, G. G. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Rheumatol International**, 31, n. 11, p. 1493-1499, Nov 2011.
- LITTLEJOHN, E. A.; MONRAD, S. U. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. **Primary Care**, 45, n. 2, p. 237-255, 2018.
- MACHADO, M. A. A.; MACIEL, A. A.; DE LEMOS, L. L. P.; COSTA, J. O. *et al.* Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-

analysis of randomized clinical trials. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 53, n. 5, p. 419-430, Sep-Oct 2013.

MAXWELL, L. J.; SINGH, J. A. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. **The Journal of Rheumatology**, 37, n. 2, p. 234-245, Feb 2010.

NAVARRO, G.; TAROUMIAN, S.; BARROSO, N.; DUAN, L. *et al.* Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, 43, n. 4, p. 458-469, Feb 2014.

NAVARRO-SARABIA, F.; ARIZA-ARIZA, R.; HERNÁNDEZ-CRUZ, B.; VILLANUEVA, I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. **The Journal of Rheumatology**, 33, n. 6, p. 1075-1081, Jun 2006.

RUIZ GARCIA, V.; JOBANPUTRA, P.; BURLS, A.; CABELLO, J. B. *et al.* Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. **The Cochrane Database of Systemic Review**, n. 2, p. Cd007649, Feb 16 2011.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. J. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, 376, n. 9746, p. 1094-1108, 2010.

SINGH, J. A.; BEG, S.; LOPEZ-OLIVO, M. A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. **The Journal of Rheumatology**, 38, n. 1, p. 10-20, Jan 2011.

SINGH, J. A.; NOORBALOOCHI, S.; SINGH, G. Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. **The Journal of Rheumatology**, 37, n. 6, p. 1096-1104, Jun 2010.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, 388, n. 10055, p. 2023-2038, 2016.

WANG, Z.; BAO, H. W.; JI, Y. A systematic review and meta-analysis of rituximab combined with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of rheumatoid arthritis. **Medicine**, 99, n. 8, p. e19193, Feb 2020.

WIENS, A.; CORRER, C. J.; PONTAROLO, R.; VENSON, R. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis. **Scandinavian Journal of Immunology**, 70, n. 4, p. 337-344, Oct 2009.

WIENS, A.; CORRER, C. J.; VENSON, R.; GROCHOCKI, M. C. *et al.* A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, 28, n. 12, p. 1365-1373, Dec 2009.

WIENS, A.; CORRER, C. J.; VENSON, R.; OTUKI, M. F. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. **Rheumatology International**, 30, n. 8, p. 1063-1070, Jun 2010.