

**RESULTADOS EM MAIS
DE UM ANO DE TERAPÊUTICAS
BIOLÓGICAS EM DOENTES
COM ARTRITE REUMATÓIDE**

Margarida Cruz
Jaime C. Branco

Unidade de Reumatologia
Hospital de Egas Moniz

RESUMO

Objectivos: Este trabalho tem como objectivo avaliar a eficácia e a segurança das novas terapêuticas biológicas com agentes inibidores do factor de necrose tumoral (TNF α) num grupo de doentes com artrite reumatóide (AR). **Material e métodos:** Foi feita a avaliação dos doentes com AR medicados com terapêuticas biológicas anti-TNF α no nosso Serviço. **Resultados:** Desde Julho de 2000 e até fim de Outubro de 2001 foram tratados dez doentes com etanercept (grupo A) e treze com infliximab (grupo B). Todos os doentes eram do sexo feminino excepto um, todos eram de raça branca excepto uma. A idade média dos doentes era 50,2 anos no grupo A e 57,5 anos no grupo B. O tempo médio de evolução da doença era de 10,7 anos no grupo A e de 9,08 anos no grupo B. Analisando a resposta ao tratamento ao longo do tempo em termos de número de articulações dolorosas e tumefactas, avaliação da dor e impotência funcional por parte dos doentes, valor do questionário HAQ e da velocidade de sedimentação, verificamos que os doentes tratados com etanercept tiveram uma resposta gradual e progressiva, tendo atingido critérios de melhoria clínica quase 80% dos doentes aos 5 meses de terapêutica. No grupo B, a melhoria clínica geral foi mais rápida mas menos sustentada, ocorrendo um fenómeno de «escape» quando se aumentava o intervalo entre as perfusões. Houve necessidade de adicionar metotrexato a cinco doentes do grupo A e de aumentar a posologia em duas doentes do grupo B, por ineficácia. Uma doente foi excluída do grupo A por diagnóstico de neoplasia e duas doentes do grupo B faleceram (uma por neoplasia, outra de morte súbita de etiologia não esclarecida). Com excepção destes eventos, não se registaram outros efeitos graves nos dois grupos. Em duas doentes do grupo B ocorreram episódios inaugurais de cólica renal, bem como queixas iniciais de insuficiência cardíaca ligeira numa doente no mesmo grupo, a quem se tinha aumentado a posologia por ineficácia. **Conclusão:** As novas terapêuticas biológicas com inibidores do TNF α para a artrite reumatóide, no grupo de doentes tratados na nossa Unidade, foram muito eficazes em doentes anteriormente resistentes a outros DMARDs. Durante este período de tempo houve poucos efeitos adversos, tendo ocorrido dois óbitos. Só um seguimento destes doentes a mais longo prazo irá determinar se a eficácia verificada se mantém e se ocorrem novos efeitos adversos graves relacionados com estas terapêuticas.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide; Inibidores do TNF α ; Etanercept; Infliximab

ABSTRACT

Objectives: This study's objective was to evaluate the efficacy and safety of the new biologic therapeutics with tumor necrosis factor (TNF α) inhibitors in a group of patients with rheumatoid arthritis (RA). **Patients and methods:** We evaluated patients with active RA who were resistant to other DMARDs and began treatment with biological agents anti-TNF α . **Results:** From July 2000 to the end of October 2001 we had ten patients treated with etanercept (group A) and thirteen treated with infliximab (group B). All of them except one were female, all were white except one. Median age was 50,2 years in group A and 57,5 years in group B. Median duration of RA was 10,7 years in group A and 9,08 years in group B. Analyzing the treatment efficacy during this period in terms of painful and swollen joints, pain and function evaluated by patients, global patient and physician evaluation, HAQ results and sedimentation rate, we conclude that patients treated with etanercept had a gradual and progressive response, with almost 80% patients fulfilling improvement criteria at five months of treatment. In group B, general clinical improvement was faster but less sustained, occurring a «escape» phenomenon when the time between infusions was enlarged. There was a need to add methotrexate in five group A patients and to raise the dose of infliximab in two group B patients, because of lack of efficacy. One patient was excluded from group A because she was diagnosed with cancer. Two patients in group B died (one with a cerebral cancer, the other with sudden unexplained death). With the exception of these events, we didn't observe other severe adverse events in the two groups, but there were inaugural renal colics in two patients in group B, as well as initial symptoms of mild cardiac insufficiency in one group B patient, to whom we had raised the dose of infliximab. **Conclusion:** The new anti-TNF α therapeutics for rheumatoid arthritis were very efficient in this group of patients. In this period of time, we registered few associated severe adverse events. Only with a longer study can we learn if this efficacy is maintained and if other associated severe adverse events occur.

Key-words: Rheumatoid Arthritis; TNF α Inhibitors; Etanercept; Infliximab.

RESULTADOS EM MAIS DE UM ANO DE
TERAPÊUTICAS BIOLÓGICAS EM DOENTES
COM ARTRITE REUMATÓIDE

Margarida Cruz*

Jaime C. Branco**

A artrite reumatóide (AR) é uma doença reumática crónica de etiologia desconhecida e com uma evolução natural variável de doente para doente. As primeiras manifestações surgem frequentemente nas quinta e sexta décadas, mas podem aparecer no início da vida adulta. Na maioria dos doentes a evolução é progressiva, conduzindo à destruição articular e, por consequência, à deterioração funcional e da qualidade de vida, e até à diminuição da esperança de vida¹.

O tratamento da AR deve orientar-se para deter ou, pelo menos, atrasar a inflamação e a lesão articular. O surgimento de medicamentos cada vez mais eficazes actuando neste sentido levou à criação de expectativas mais favoráveis para os doentes, embora à custa de uma maior complexidade da terapêutica².

A resposta individual à terapêutica é variável. Os fármacos modificadores da evolução da doença (DMARDs) – metotrexato, salazopirina, hidroxicloroquina – podem atrasar a sua progressão; contudo, muitos doentes não atingem uma resposta adequada, por toxicidade ou ineficácia do tratamento³.

O papel do factor de necrose tumoral alfa (TNF α) na patogénese das lesões inflamatórias articulares tem sido estudado, sabendo-se que, ao ser uma citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos activados nas articulações, é uma potencial substância alvo para uma terapêutica eficaz. Estudos realizados, quer em animais, quer em humanos, mostraram que a inibição da actividade do TNF α conduz a uma redução da actividade clínica da doença e também das lesões

articulares erosivas²⁻⁴.

Estão actualmente comercializadas a nível hospitalar duas substâncias que inibem a actividade do TNF α , sob o nome genérico de terapêuticas biológicas da artrite reumatóide: o etanercept, receptor recombinante humano solúvel do TNF α e o infliximab, anticorpo monoclonal quimérico contra o TNF α solúvel. Mesmo tendo em conta a sua eficácia^{1,3,5}, deve evitar-se o seu uso indiscriminado, pelo elevado custo e porque ainda não existe um conhecimento amplo e completo dos seus possíveis efeitos secundários quando utilizados de forma prolongada². Num estudo recente sobre eficácia e segurança a longo prazo do etanercept, os efeitos adversos graves ocorreram numa pequena percentagem de doentes, e o número de neoplasias ao fim de 24 a 43 meses (dependendo da duração de tratamento para cada doente) não ultrapassou o esperado para a população geral com as mesmas características⁶.

O objectivo do tratamento da AR é conseguir a sua remissão. Actualmente este objectivo é ainda impossível de alcançar na maioria dos doentes, pelo que, como alternativa, devemos almejar a obter o melhor controlo possível da doença, atingindo uma resposta terapêutica satisfatória. Esta pode medir-se pelos critérios de melhoria propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR): ACR 20, ACR 50 e ACR 70, que implicam uma melhoria de 20%, 50% ou 70%, respectivamente, em parâmetros articulares, de avaliação geral pelo médico e pelo doente, escalas visuais analógicas (EVA) para a dor e a impotência funcional e parâmetros laboratoriais de inflamação^{1,3,5,6}.

Este trabalho teve como objectivo avaliar a resposta de um grupo de doentes com artrite reumatóide submetido a estas terapêuticas, bem como a segurança das mesmas nestes doentes.

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia

**Chefe de Serviço de Reumatologia; Professor de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz, Lisboa

Doentes e Métodos

Estudo prospectivo e retrospectivo de avaliação da eficácia e tolerabilidade às terapêuticas biológicas de doentes com artrite reumatóide activa resistente a outros DMARDs. Foram avaliados os doentes com o diagnóstico de artrite reumatóide (AR) segundo os critérios do ACR 1987, em fase activa, apesar de terapêutica DMARD anterior, que foram tratados com os agentes anti-TNF α . O período – alvo deste estudo foi de Julho de 2000 até ao fim de Outubro de 2001.

Doentes

Foram avaliados os doentes com AR seguidos na Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz que foram considerados como podendo beneficiar destas terapêuticas.

Os critérios de inclusão utilizados na nossa Unidade para estas terapêuticas foram: 1. Idade superior a 18 anos; 2. Doentes de ambos os sexos; 3. Doença articular activa, definida como: 1) 5 ou mais articulações tumefactas, e 2) 5 ou mais articulações dolorosas, e: a) Rigidez matinal \geq 1 hora ou b) VS $>$ 30 (em mulheres) ou $>$ 20 (em homens) ou c) PCR positiva; 4. Duração da doença superior a 6 meses; 5. Contraceção eficaz, quando aplicável (mulheres em idade fértil); 6. Doses actuais estáveis (há pelo menos 1 mês) de corticóides e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs); 7. Medicação actual ou anterior com qualquer terapêutica modificadora da evolução da doença; 8. Ineficácia de, pelo menos, um fármaco modificador da evolução da doença em doses consideradas máximas (não era necessário que um desses fármacos fosse o metotrexato); 9. Aceitação da terapêutica voluntariamente pelo doente; 10. Capacidade de compreender o esquema terapêutico e/ou administrar a terapêutica.

Os critérios de exclusão foram: 1. Idade inferior a 18 anos; 2. Mulheres grávidas ou a amamentar; 3. Ausência de contraceção eficaz em mulheres em idade fértil; 4. Doença articular inactiva; 5. Neoplasia maligna actual ou antecedente, ainda que curada; 6. Infecção crónica actual (incluindo tuberculose, infecção pelo HIV); 7. Diabetes mellitus não controlada até um mês antes da avaliação inicial; 8. Síndrome de imunodeficiência; 9. Insuficiência cardíaca não compensada nos últimos 6 meses; 10. Doença hepática crónica; 11. Úlcera cutânea crónica.

Critérios de exclusão temporária: 1. Adminis-

tração de vacinas vivas até um mês antes da avaliação inicial; 2. Infecção aguda aquando da data de administração da terapêutica.

Métodos

Os doentes foram submetidos a uma avaliação inicial (visita de base), em que se registavam os dados demográficos, critérios de diagnóstico da doença e dados da sua evolução, manifestações extra-articulares, terapêuticas DMARD efectuadas, antecedentes pessoais e revisão de órgãos e sistemas, com especial ênfase na exclusão de doenças infecciosas crónicas e neoplasias. Era feita uma contagem de articulações dolorosas e tumefactas (registo 0/1 em homúnculo de 28 articulações), e registava-se a avaliação do estado geral pelo doente e pelo médico, bem como o valor em escala visual analógica (EVA) para a dor e incapacidade funcional relativos à semana anterior, duração da rigidez articular nesse dia e classe funcional ACR actual. Era aplicado o questionário HAQ e feito um exame objectivo geral. Nesta visita inicial eram ainda pedidos exames complementares (análises constando de hemograma, velocidade de sedimentação, proteína C reactiva doseada, parâmetros hepáticos e renais, calcémia, glicémia, proteinograma sérico, perfil lipídico, urina II, RA teste e Waaler-Rose, ANA e determinação do HLA DR sérico; radiografia das mãos e punhos pósterio-anterior, radiografia de torax pósterio-anterior, osteodensitometria da coluna lombar e colo do fémur). Quaisquer dúvidas pertinentes suscitadas pela história clínica ou pela observação, que pudessem pôr em causa a inclusão, eram esclarecidas pelo pedido dos exames complementares de diagnóstico apropriados.

Os doentes foram divididos em dois grupos: um grupo que fez tratamento com etanercept (grupo A) e outro com infliximab (grupo B), de acordo com a disponibilidade da farmácia hospitalar no momento.

Os doentes medicados com etanercept foram ensinados a autoadministrar o produto até serem capazes de o fazer correctamente em casa, na dose *standard* de 25 mg em administração subcutânea duas vezes por semana. Suspenderam a terapêutica DMARD que faziam duas semanas antes da primeira administração do produto. Foi feito o seguinte esquema de avaliação: visita 1: 48h após a primeira administração (registo da contagem de articulações dolorosas e tumefactas, EVA para a dor e incapacidade funcional, avaliação

geral pelo médico e pelo doente, duração da rigidez matinal, classe funcional ACR, registo de eventos adversos); visita 2: uma semana após a primeira administração; visita 3: um mês após a primeira administração; visitas 4 e seguintes: de dois em dois meses. A partir da visita 2 eram registados, para além dos parâmetros da visita 1: resultado do questionário HAQ, análises, exame objectivo geral, incluindo o peso e a pressão arterial sistólica e diastólica.

Os primeiros doentes medicados com infliximab foram incluídos retrospectivamente no estudo após cerca de 8 meses de tratamento e avaliados então como em visita inicial, dado que tinham sido incluídos antes de este protocolo estar a ser aplicado. Manteve-se depois o protocolo de registo sobreponível ao do outro grupo. Os doentes incluídos mais tardiamente foram submetidos ao mesmo protocolo do grupo etanercept. A administração era feita de forma endovenosa em regime de hospital de dia, na seguinte posologia: 3 mg/Kg de peso às semanas zero, dois, seis e depois de oito em oito semanas. Todos os doentes estavam medicados concomitantemente com metotrexato, em doses variáveis.

Em cada visita, o registo de possíveis efeitos adversos e intercorrências podia levar a pedir exames complementares de diagnóstico para melhor esclarecimento ou suspensão temporária da medicação, de acordo com o critério do médico avaliador. O surgimento de uma infecção aguda durante o estudo podia levar à suspensão temporária da medicação, de acordo com o critério do médico avaliador.

No caso de falta de eficácia da medicação em doentes a fazer etanercept, era iniciada medicação concomitante com metotrexato, em dose determinada pelo médico avaliador.

No caso de falta de eficácia ou recorrência das queixas articulares antes da data prevista em doentes medicados com infliximab, de acordo com a avaliação clínica e laboratorial, era aumentada a posologia para 5 mg/Kg de peso e/ou diminuído o intervalo entre as perfusões.

Se, ao fim de três meses de tratamento, o doente não tivesse atingido critérios de melhoria ACR 20, optimizava-se a terapêutica, de acordo com o produto em questão e da forma já referida, avaliando-se o resultado dois meses depois; no caso de tal já ter sido feito suspendia-se a terapêutica biológica, considerando-se que esse doente era resistente a ela.

Resultados

Entre Julho de 2000 e Dezembro de 2001 foram incluídos em terapêutica com etanercept e infliximab 22 doentes com artrite reumatóide na nossa Unidade. Destes, três interromperam definitivamente o tratamento: duas por morte (medicadas com infliximab) e uma por diagnóstico de neoplasia uterina (medicada com etanercept).

O grupo de doentes a fazer terapêutica com etanercept (grupo A) era inteiramente constituído por mulheres, com idade média de 50,2 anos (mínimo de 21, máximo de 61 anos), sendo apenas uma de raça negra. Todas elas eram casadas e o nível médio de escolaridade era de 5,11 anos (mínimo de 3, máximo 10 anos). O tempo de evolução médio da doença era 10,7 anos (mínimo 1, máximo 34 anos) – ver Figura 1. O número médio de DMARDs anteriormente prescritos era 2,7 (mínimo 1, máximo 5 DMARDs). Metade das doentes não referia manifestações extra-articulares. Da outra metade, quatro referiam xeroftalmia ou síndrome sicca, três tinham nódulos subcutâneos, uma tinha pulmão reumatóide e outra occipitalgia (três doentes referiam 2 ou 3 manifestações, duas referiam apenas uma). Cinco doentes tinham evidentes erosões demonstradas nas radiografias das mãos. O Quadro I resume as características dos dois grupos de doentes.

Foram ainda avaliados em visita inicial outros cinco doentes, que foram excluídos por: foliculite crónica activa (mulher de 43 anos), história de neoplasia da próstata operada cinco anos antes (homem de 64 anos), história de hepatite B antiga (homem de 61 anos), disfonia por polipo laríngeo em estudo (homem de 73 anos), desistência por parte da doente (mulher de 68 anos).

Destas dez doentes que iniciaram tratamento,

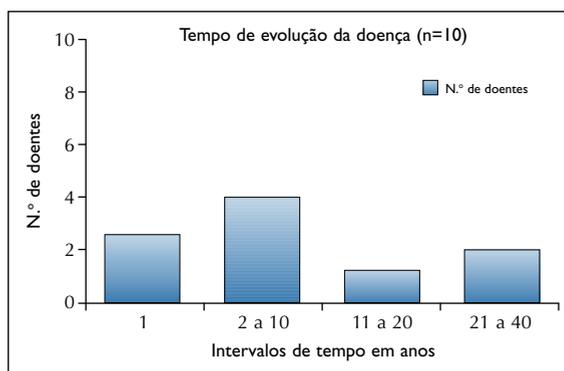


Figura 1. Tempo de evolução da AR no grupo A (n=10).

Quadro I. Características dos doentes dos grupos A e B

Características	Etanercept (n=10)	Infliximab (n=13)
Sexo (F:M)	10:0 (100% mulheres)	12:1 (92,3% mulheres)
Raça (B/N)	9:1 (90% branca)	13:0 (100% branca)
Média de idade em anos (mín. e máx.)	50,2 (21 a 61)	57,5 (40 a 73)
Média de tempo de evolução da doença em anos	10,7 (1 a 34)	9,08 (1 a 21)
Média de anos de escolaridade (mín. e máx.)	5,11 (3 a 10)	7,38 (0 a 17)
N.º médio de DMARDs (mín e máx.)	2,7 (1 a 5)	3,15 (1 a 6)

uma suspendeu-o precocemente, por diagnóstico de neoplasia do colo uterino (carcinoma *in situ* com componente infiltrativo) não relacionado com a terapêutica (fez um mês de terapêutica, tendo atingido o grau de melhoria ACR 70, sem efeitos adversos).

A evolução das nove doentes em termos de número de articulações dolorosas, número de articulações tumefactas, EVA para a dor, EVA para a impotência funcional, classe funcional ACR, HAQ e VS é apresentada nas Figuras 2 a 5.

Relativamente à ocorrência de efeitos adversos/intercorrências clínicas, não se registou nenhuma situação grave ou que tivesse levado à suspensão da terapêutica (com excepção da doente já mencionada, que tinha ocultado as queixas aquando da visita inicial). Todas as queixas registadas foram autolimitadas e, quando motivaram o pedido de exames complementares de diagnóstico, estes foram normais. Duas doentes não relataram qualquer efeito adverso durante este tempo. O Quadro II resume o tipo e número de efeitos adversos registados.

Em cinco doentes houve necessidade de adicionar metotrexato à terapêutica com etanercept numa dose média de 13 mg por semana (de 7,5 a

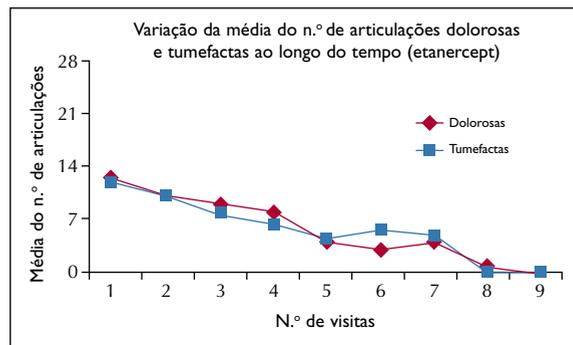


Figura 2. Evolução clínica no grupo A (n=9).

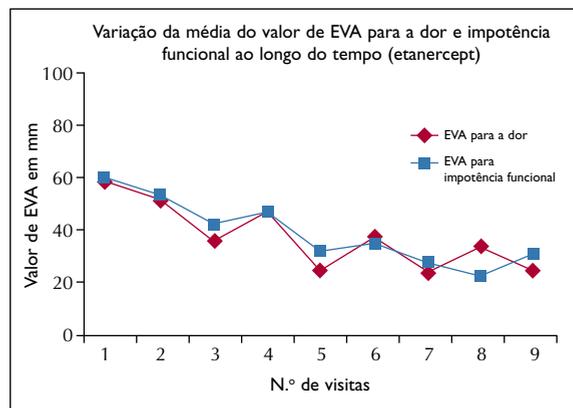


Figura 3. Evolução clínica no grupo A (n=9).

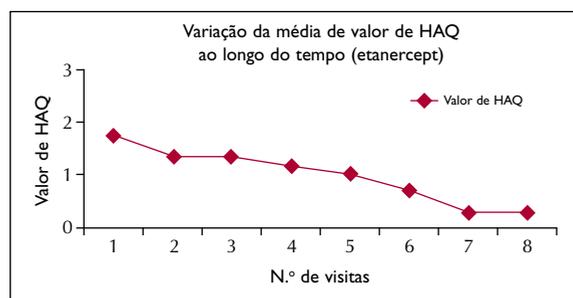


Figura 4. Evolução funcional no grupo A (n=9).

Quadro II. Efeitos adversos no grupo A (n=10)

Efeitos Adversos: etanercept	N.º de doentes
Neoplasia uterina	1
Cefaleias	1
Alopécia	1
Pápula	1
Sinusite	1
Diarreia	1
Náuseas	3

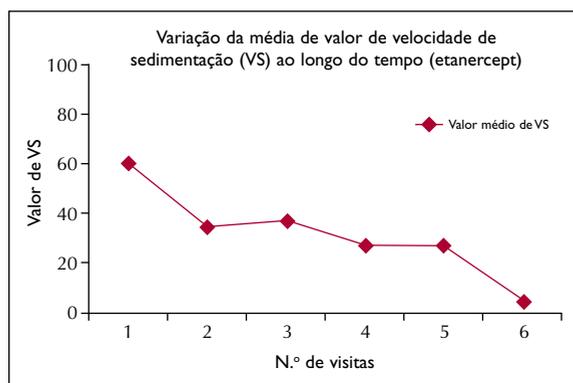


Figura 5. Evolução inflamatória no grupo A (n=9).

22,5 mg por semana), levando a uma melhoria significativa sem aumento do número de efeitos adversos.

Em termos de critérios de melhoria, a Figura 6 resume o número de doentes que atingiram o ACR 20, ACR 50 e ACR 70 ao longo do tempo.

Dos treze doentes que foram medicados com infliximab (grupo B), apenas um era do sexo masculino. A idade média era 57,5 anos (mínima 40, máxima de 73 anos), todos os doentes eram de raça branca. Todos os doentes eram casados, o nível médio de escolaridade era 7,38 anos (mínimo 0, máximo 17 anos). O tempo médio de evolução da doença era 9,08 anos (mínimo 1, máximo 21 anos) – ver Figura 7. O número de DMARDs prescritos antes deste tratamento foi 3,15 (mínimo 1, máximo 6 DMARDs). Apenas três doentes não referiam manifestações extra-articulares. Dos dez restantes: cinco tinham queixas secas, três tinham derrame pericárdico, dois tinham nódulos subcutâneos, um tinha subluxação atlanto-axoideia sintomática, duas tinham compressões radiculares periféricas (sete doentes tinham apenas uma manifestação, três tinham duas). Oito dos treze doentes apresentavam erosões nas radiografias das mãos, quatro não tinham erosões e numa doente esta informação é desconhecida.

Destes treze doentes, duas faleceram enquanto medicadas: mulher de 66 anos, ao 7º mês de tratamento, por neoplasia cerebral (possível relação com o tratamento); mulher de 70 anos, ao 1º mês de tratamento, de morte súbita (provavelmente não relacionada com o tratamento).

Ao fim deste estudo estavam onze doentes sob terapêutica com infliximab: oito deles começaram a ser avaliados sob este protocolo algum tempo depois de terem iniciado a terapêutica, não estan-

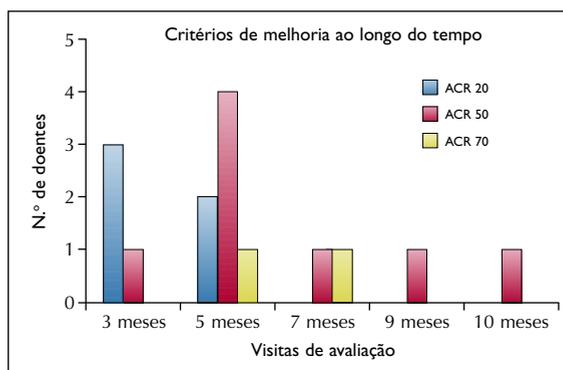


Figura 6. Critérios ACR de melhoria no grupo A (n=9).

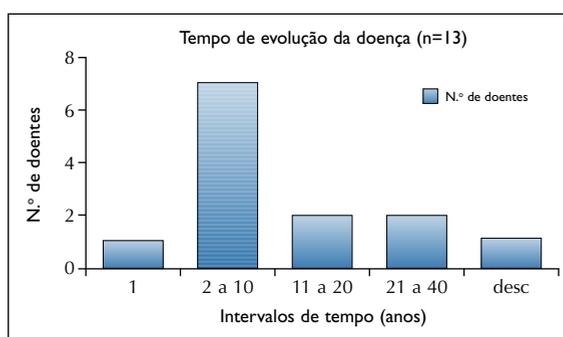


Figura 7. Tempo de evolução da AR no grupo B (n=13).

do registados efeitos adversos até ao início da avaliação. Este facto impede que, nestes doentes, sejam calculados os ACR 20, ACR 50 e ACR 70 relativamente ao início. A sua evolução em termos de número de articulações dolorosas, número de articulações tumefactas, EVA para a dor, EVA para a impotência funcional, classe funcional ACR, HAQ e VS é apresentada nas Figuras 8 a 11. Relativamente aos outros três doentes, apresenta-se a evolução dos mesmos parâmetros – Figuras 12 a 15.

Duas doentes tiveram necessidade de redução do intervalo entre as administrações e aumento da dose para 5 mg/Kg, com melhoria clínica e laboratorial.

Relativamente à ocorrência de efeitos adversos/intercorrências clínicas, para além dos dois casos referidos, registaram-se dois episódios de cólica renal inaugural em duas doentes diferentes, que não levaram à suspensão da terapêutica. Todas as restantes queixas registadas foram autolimitadas e, quando motivaram o pedido de exames complementares de diagnóstico, estes foram normais. Três doentes não relataram qualquer efeito adverso durante este tempo. O Quadro III resume o tipo e número de efeitos adversos registados.

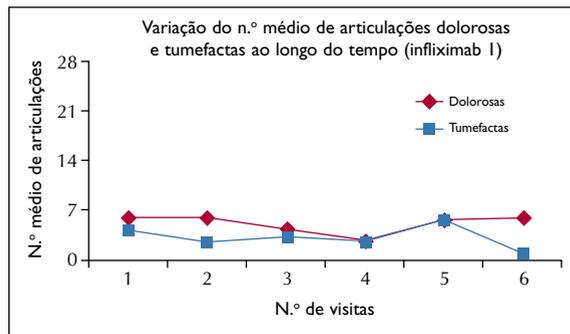


Figura 8. Evolução inflamatória no grupo B1 (n=8).

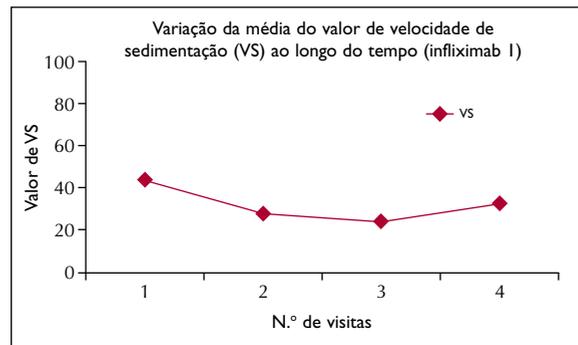


Figura 11. Evolução inflamatória laboratorial no grupo B1 (n=8).

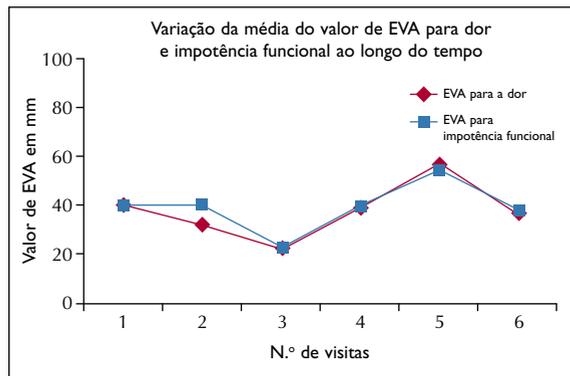


Figura 9. Evolução clínica no grupo B1 (n=8).

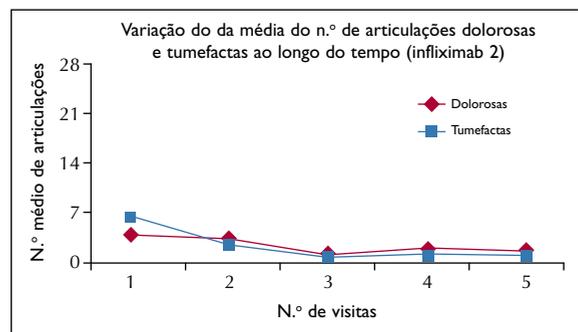


Figura 12. Evolução clínica no grupo B2 (n=3).

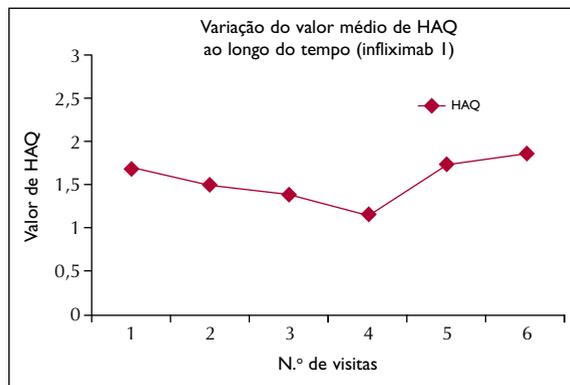


Figura 10. Evolução do HAQ no grupo B1 (n=8).

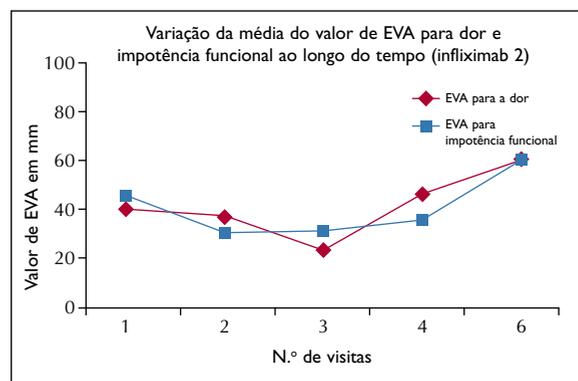


Figura 13. Evolução clínica no grupo B2 (n=3).

Durante o tempo de avaliação destes doentes, nenhum deles desenvolveu quadro clínico compatível com lúpus eritematoso nem foram detetados níveis de ANA superiores a 1/80.

Em termos de critérios de melhoria (ACR 20, ACR 50 e ACR 70), a Figura 16 resume a evolução das três doentes avaliadas desde o início da terapêutica. O Quadro IV resume o número e tipo de efeitos adversos e os critérios de melhoria atingi-

do nos dois grupos de doentes.

Relativamente aos custos destas terapêuticas, os resultados até ao fim deste estudo foram os seguintes, nestes doentes: o custo de cada ampola contendo 25 mg de etanercept eram 151,12 € (30.296\$70) (com 5% de IVA), pelo que o custo de cada mês de tratamento foram 1.208,94 € (242.373\$60). Até ao fim de Outubro a totalidade dos doentes tratados com este produto fez 53

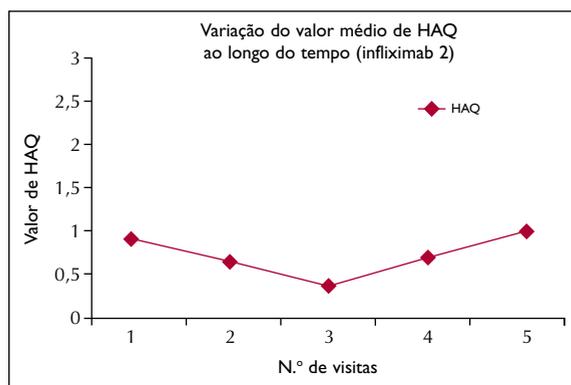


Figura 14. Evolução do HAQ no grupo B1 (n=8).

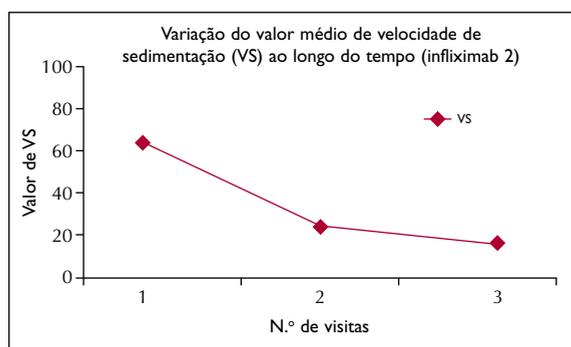


Figura 15. Evolução inflamatória laboratorial no grupo B2 (n=3).

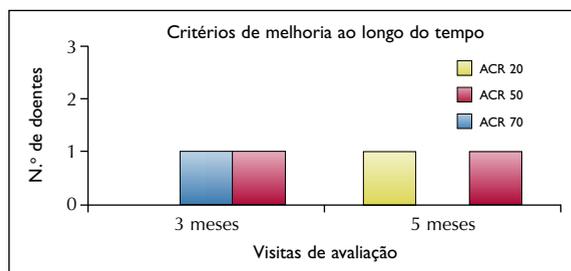


Figura 16. Critérios ACR de melhoria no grupo B2 (n=3).

Quadro III. Efeitos adversos no grupo B (n=13)

Efeitos Adversos: infiximab	Nº de doentes
Morte	2
Neoplasia	1
Urticária	1
Cefaleias	3
Aftas orais e nasais, «boqueiras»	2
Dor abdominal	2
Cólica renal	2
Hipertensão arterial	2
Insuf. cardíaca	1
Enxaqueca	2
Náuseas	2

meses de tratamento, totalizando 64.074,59 € (12.845.800\$80).

O custo de cada ampola contendo 100 mg de infiximab eram 623,81 € (125.063\$40) (com 5% de IVA), pelo que o custo de um mês de tratamento de manutenção num doente com 67 Kg e na dose de 3 mg/Kg seriam 623,81 € (125.063\$40). Até ao fim de Outubro a totalidade dos doentes tratados com este produto perfez 128 meses. No entanto, dado o facto de que houve necessidade de aumentar a dose para 5 mg/Kg e diminuir o intervalo entre as administrações para 4 semanas em duas doentes, o custo total até agora deste produto foi de 138.542,76 € (27.775.330\$00), com uma média de 1.082,37 € (216.995\$00) por mês.

Discussão

A eficácia do etanercept na dose de 25 mg em

Quadro IV. Efeitos adversos e critérios de melhoria nos doentes dos grupos A e B

	Etanercept	Infiximab
Tempo médio de tratamento	5,3 meses (mín. 1 mês, máx. 10 meses) (n=10)	9,8 meses (mín. 1,5 meses, máx. 15 meses) (n= 13)
Nº de doentes com efeitos adversos	7 (70%) (n=10)	10 (76,9%) (n=13)
Nº de óbitos	0 (n=10)	2 (15,4%) (n=13)
Nº de doentes com critérios de melhoria ao fim de 3 meses	4 em 9 (44,4%) (n=9)	2 (66,7%) (n=3)
Nº de doentes com critérios de melhoria ao fim de 5 meses	7 em 9 (77,8%) (n=9)	2 (66,7%) (n=3)

duas administrações semanais foi demonstrada em vários estudos, com atingimento, aos 3 meses, do ACR 20 em 62% dos doentes, do ACR 50 em 41% e do ACR 70 em 15%³ e aos 6 meses, do ACR 20 entre 59%³ e 71%⁵ associado ao metotrexato, do ACR 50 em 40%^{3,5} isolado ou associado ao metotrexato e do ACR 70 em 15% dos doentes^{3,5}, isolado ou associado ao metotrexato. A associação do metotrexato originou uma melhoria mais precoce, sem aumento significativo dos efeitos adversos. Comparando o tratamento com etanercept ou metotrexato separadamente, concluiu-se que a progressão radiográfica era menor no primeiro grupo, bem como o número de efeitos adversos⁷. A eficácia do infliximab, isolado ou em associação ao metotrexato, foi também comprovada para as doses de 3 mg/Kg (dose basal) e 10 mg/Kg⁴.

A distribuição dos doentes neste estudo não foi aleatória, mas segundo a disponibilidade hospitalar de fármaco no momento em que havia necessidade. Os primeiros doentes medicados com terapêuticas biológicas foram incluídos no grupo de infliximab (grupo B), pois este medicamento foi o que ficou disponível mais rapidamente no nosso hospital. Assim sendo, há algumas diferenças nas características demográficas dos dois grupos. As distribuições por sexo e raça são sobreponíveis, mas os doentes do grupo B tinham uma média etária mais elevada e um maior número de DMARDs prescritos, apesar de menor tempo médio de evolução da doença. Existiam duas doentes com artrite reumatóide mutilante, uma em cada grupo. Apesar das graves deformações articulares, principalmente das mãos, a resposta clínica e laboratorial destas doentes foi diferente: a doente do grupo A teve uma melhoria muito rápida e significativa nas contagens articulares, classe funcional e VS (nesta doente não se suspendeu o metotrexato antes do início do etanercept), enquanto que a doente do grupo B necessitou de aumento da dose e encurtamento do intervalo entre as administrações para melhorar, ao fim de 8 meses de terapêutica.

Rigorosamente, não podemos comparar os benefícios terapêuticos dos dois produtos nestes grupos de doentes, pois a duração das duas terapêuticas é diferente. Analisando os gráficos da evolução, quer das médias das contagens articulares, quer das médias de valor de EVA para a dor e impotência funcional, quer da média do valor de HAQ, nos doentes do grupo A e nos doentes do grupo B que iniciaram tratamento há menos tempo (grupo B2), podemos dizer que os primei-

ros tinham doença mais activa e responderam de forma mais consistente à terapêutica, com tendência gradual para o zero, ao passo que os segundos tinham doença menos activa e, depois de uma resposta rápida e completa, tiveram uma tendência para o agravamento (sugerindo um fenómeno de «escape»). Nos doentes do grupo B mais antigos (grupo B1) a evolução avaliada (a partir de cerca de 8 meses de tratamento) foi mais flutuante, com níveis de actividade baixos ou médios.

A média da velocidade de sedimentação nos doentes do grupo A, quando comparada com a do grupo B2, revelou uma tendência sustentada para a diminuição, partindo de médias de valores semelhantes e aproximando-se do zero. Uma vez mais, nos doentes do grupo B1 ela teve uma evolução flutuante, situando-se em valores mais elevados.

Esta avaliação parece sugerir que ambos os tratamentos são eficazes em grande parte dos doentes. No entanto, possivelmente o esquema terapêutico do infliximab, com perfusões endovenosas com grandes intervalos de tempo (de dois em dois meses) não será o mais adequado aos doentes com AR, pois é na fase inicial, quando os intervalos entre as perfusões são menores, que o medicamento é mais eficaz.

Neste estudo constatamos que, ao fim de 3 meses, menos de metade dos doentes do grupo A tinham critérios de melhoria, enquanto que dois dos três doentes do grupo B2 os tinham. No entanto, e provavelmente devido à adição do metotrexato nos doentes do grupo A que não tinham resposta favorável, ao fim de 5 meses havia quase 80% de doentes com critérios de melhoria, mantendo-se a percentagem no grupo B2. A partir dos 5 meses, é difícil avaliar as diferenças no grupo A, pois alguns destes doentes ainda não chegaram aos 7 meses de terapêutica. Provavelmente a terapêutica com etanercept é mais eficaz quando associada ao metotrexato, sem aumento do número nem da gravidade dos efeitos adversos. Relativamente aos doentes tratados com infliximab, a possibilidade de aumentar a posologia permite uma melhoria clínica e laboratorial, no entanto provavelmente temporária ou, pelo menos, à custa da ocorrência de efeitos adversos de maior gravidade (surgiu insuficiência cardíaca numa das duas doentes com aumento da posologia). É também digno de registo o facto de terem ocorrido dois casos de cólica renal inaugural em doentes tratadas com infliximab.

Uma possível explicação para o facto de não se

ter verificado uma melhoria significativa dos parâmetros avaliados nos doentes do grupo B1, a partir dos 6 meses de terapêutica, à excepção da VS (não se conhecendo os valores basais e, portanto, não se podendo avaliar as eventuais melhorias anteriores), pode ser a natureza e posologia do infliximab relativamente ao etanercept. O momento da avaliação de um doente tratado com infliximab é provavelmente aquele em que a actividade da doença é maior, pois decorreram oito semanas desde a última infusão. Este facto não sucede com o etanercept, que é administrado com uma periodicidade maior, o que torna mais difícil a comparação entre os resultados dos dois fármacos.

No grupo A não ocorreram óbitos. Apesar de uma doentes ter suspenso a terapêutica por diagnóstico de neoplasia, esta não teve qualquer relação com o tratamento visto que a doente já tinha menometrorragias quando o iniciou, as quais omitiu na visita inicial.

No grupo B ocorreram dois óbitos: numa doente por neoplasia rapidamente evolutiva, após 8 meses de tratamento. Possivelmente a doença já existiria há algum tempo de forma subclínica e, aquando da primeira manifestação objectiva (desinibição, desequilíbrio, alteração do comportamento) evoluiu para a morte em duas semanas. Numa outra doente, aos 3 meses de tratamento, não se sabendo a causa da morte súbita (era uma doente com vários factores de risco para doença cardíaca, estando embora controlados em todas as avaliações). Não foi diagnosticado nenhum caso de tuberculose nos doentes em estudo, por parâmetros clínicos e radiográficos.

Estudos internacionais de avaliação comparativa dos custos anuais de tratamento com ambos os medicamentos demonstraram que, embora à partida o custo seja menor utilizando o infliximab, pelo facto de alguns doentes necessitarem de doses superiores às basais, e porque este tratamento implica gastos com uma equipa de hospital de dia e o uso concomitante de metotrexato, o medicamento torna-se significativamente mais caro por cada doente por ano^{8,9}. Também o facto de o produto sobejante de uma ampola não poder ser armazenado leva a que por vezes se desperdice uma parte do conteúdo do medicamento⁸.

O cálculo dos custos destas terapêuticas nos doentes incluídos neste trabalho foi feito apenas com base na dose exacta administrada a cada doente, não levando em conta os desperdícios de infliximab (por vezes muito significativos, mas

não contabilizados), custos de hospital de dia para a administração deste tratamento nem o custo do metotrexato associado a cada um dos produtos. Deste modo, não podem considerar-se cálculos exactos. O facto de haver apenas duas doentes medicadas com um esquema terapêutico de infliximab na dose de 5 mg/Kg de 4 em 4 semanas e nenhum doente tratado com doses superiores fez com que os custos verificados não tivessem ultrapassado em muito os previstos inicialmente.

Conclusões

As novas terapêuticas biológicas para a artrite reumatóide, utilizando inibidores do TNF α , foram eficazes neste grupo de doentes. Verificaram-se poucos casos de efeitos adversos graves, tendo ocorrido dois óbitos (apenas um com grande probabilidade de associação com o tratamento) no grupo medicado com infliximab. É necessário um seguimento mais prolongado destes doentes para se saber se a eficácia se mantém ao longo do tempo e se ocorrem outros efeitos adversos.

Referências bibliográficas

1. Moreland L. W., Baumgartner S. W., Schiff M. H. et al; "Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75)-Fc Fusion Protein"; *New Engl J Med* 1997, 3 (337): 141--147
2. Alvaro Garcia J. M., Andreu Sánchez J. L., Battle Gualda E., et al; "Documentos Profesionales > Consenso SER Sobre Terapia com Inibidores de TNF en AR"; Maio 2000; edição da Sociedad Española de Reumatología
3. Moreland L. W., Schiff M. H., Baumgartner S. W. et al; "Etanercept Therapy in rheumatoid Arthritis – a Randomized, Controlled Trial"; *Ann Intern Med* 1999; 130:478-486
4. Maini R. N., Breedveld F. C., Kalden J. R., et al; "Therapeutic Efficacy of Multiple Intravenous Infusions of Anti-Tumor Necrosis Factor a Monoclonal Antibody Combined with Low-Dose Weekly Methotrexate in Rheumatoid Arthritis"; *Arthritis Rheum* 1998, 41 (9): 1552-1563
5. Weinblatt M. E., Kremer J. M., Bankhurst A. D., et al; "A Trial of Etanercept, a Recombinant Tumor necrosis Factor Receptor:Fc Fusion Protein, in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate"; *New Engl J Med* 1999, 4 (340): 253-259
6. Moreland L. W., Cohen S. B., Baumgartner S. W., et al; "Longterm Safety and Efficacy of Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis"; *J Rheumatol* 2001; 28 (6): 1238-1244
7. Bathon J. M., Martin R. W., Fleischmann R. M., et al; "A Comparison of Etanercept and Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis"; *New Engl J Med* 2000, 22 (343): 1586-1593
8. Nuijten M. J. C., Engelfriet P., Duijn K., Bruijn G., Wierz D., Koopmanschap M.; "A Cost-Cost Study Comparing Etanercept with Infliximab in Rheumatoid Arthritis"; *Pharmacoeconomics* 2001; 19 (10): 1051-1064
9. Malone D. C.; "Cost-Effectiveness Analysis of Etanercept versus Infliximab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis"; *Arthritis Rheum* 2001, .. (suppl ...):