TRÊS ANOS DE ADMINISTRAÇÃO DE ETANERCEPT E INFLIXIMAB A DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE REFRACTÁRIA

AVALIAÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA E DE SEGURANÇA

Margarida Cruz
João Eurico Fonseca
Jaime C. Branco

Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz, Lisboa

RESUMO

Introdução: A eficácia e a segurança do etanercept e do infliximab no tratamento da artrite reumatóide estão amplamente demonstradas em ensaios clínicos. No entanto, as restrições impostas à inclusão de doentes num ensaio clínico podem causar distorções significativas em relação à prática clínica diária. É, por isso, fundamental manter registos rigorosos de eficácia e segurança destes fármacos e proceder periodicamente à sua avaliação formal.
Objectivo: Avaliação da evolução clínica e radiográfica e dos efeitos adversos nos doentes medicados com etanercept e infliximab na Unidade de Reumatologia (UR) do Hospital de Egas Moniz (HEM).
Doentes e Métodos: Estudo longitudinal, observacional, baseado no registo prospectivo dos doentes com artrite reumatóide medicados com etanercept e infliximab, entre Julho de 2000 e Julho de 2003, na UR do HEM.
Resultados: No período do estudo foram iniciados estes dois fármacos a 41 doentes (infliximab- 25 e etanercept- 16), mas em 6 doentes foi necessário a sua interrupção numa fase muito precoce, pelo que a avaliação de eficácia só foi possível fazer em 35 destes doentes (infliximab- 22 e etanercept- 13). Os 2 grupos não apresentavam diferenças significativas na idade média, duração da doença, DAS 28 e HAQ no início da terapêutica. No entanto, os doentes com infliximab apresentavam, no início da terapêutica, um maior número de DMARDs prévios e um índice de Sharp modificado por van der Heidje mais elevado, comparativamente com os doentes tratados com etanercept. Após 24,8 ± 11,5 meses de tratamento com infliximab e 19,5 ± 7,9 meses de tratamento com etanercept verificou-se, nos dois grupos de doentes, uma redução significativa da actividade da doença, avaliada pelo DAS28, e uma paragem da progressão radiológica, avaliada pelo índice de Sharp modificado por van der Heidje. Houve melhoria do índice funcional HAQ nos doentes medicados com etanercept. Foi possível reduzir a dose de metotrexato e prednisona em ambos os grupos de doentes, bem como o número de doentes a tomar anti-inflamatórios não esteróides. Registaram-se 2 eventos adversos graves nos doentes tratados com etanercept (neoplasia uterina e pneumonia) e 3 nos doentes tratados com infliximab (neoplasia cerebral, morte súbita de causa não apurada e reacção de hipersensibilidade). Um doente tratado com etanercept optou por interromper a terapêutica após colocação de próteses articulares. Seis doentes tratados com infliximab aumentaram a frequência e/ou a dose administrada e em 2 deles, por não resposta, foi feita a mudança, com boa resposta clínica, para outro agente bloqueador do TNF-α.
Conclusões: A terapêutica com etanercept e com infliximab revelou-se eficaz no controlo da actividade inflamatória e na paragem da progressão radiológica, com uma incidência de efeitos adversos relativamente baixa, traduzindo-se na manutenção da terapêutica em 81,3% dos doentes tratados com etanercept e em 76% dos doentes tratados com infliximab. Houve necessidade de aumentar a frequência e/ou a dose em 27,3% dos doentes tratados com infliximab e os 2 casos de mudança de agente bloqueador do TNF-α («Switch») revelaram-se eficazes.

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide; Etanercept; Infliximab; Índice de Sharp Modificado

ABSTRACT

Introduction: The efficacy and safety of etanercept and infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis is clearly demonstrated in clinical trials. However, the restrictions imposed to the inclusion of patients in clinical trials can cause a bias relatively to the daily clinical practice. Therefore, it is crucial to have a rigorous registry of the efficacy and safety of these drugs in order to periodically evaluate them.
Objective: To evaluate the clinical and radiological evolution and the adverse events of the patients treated with etanercept and infliximab in the Unidade de Reumatologia (UR) of the Hospital de Egas Moniz (HEM).
Patients and methods: Longitudinal observational study based on the prospective registry of all rheumatoid arthritis patients treated with etanercept and infliximab between July 2000 and July 2003 in the UR of the HEM.
Results: During the study period these drugs were initiated in 41 patients (infliximab- 25 and etanercept- 16), but in 6 patients the treatment had to be early discontinued and therefore the efficacy evaluation was only possible to be performed in 35 patients (infliximab- 22 and etanercept- 13). Before treatment the 2 groups were similar regarding mean age, disease duration, DAS28 score and HAQ score. Although, infliximab treated patients had a higher number of previous DMARDs failure and a higher Sharp score modified by van der Heidje, as compared to etanercept treated patients. After 24,8 ± 11,5 months of infliximab treatment and 19,5 ± 7,9 months of etanercept treatment we verified, for both groups, a significative reduction in disease activity, evaluated by the DAS28 score, and no radiological progression, evaluated by the Sharp score modified by van der Heidje. The HAQ score improved only in the patients treated with etanercept. Methotrexate and prednisone doses were reduced in both treatment groups and it was also possible to reduce the number of patients on NSAIDS. Two serious adverse events were observed in the etanercept treated patients (uterine malignancy and pneumonia) and 3 in the infliximab treated patients (cerebral malignancy, sudden death with unknown cause and allergic reaction). A patient treated with etanercept chose not to reinitiate the drug after multiple joint replacements. Six infliximab treated patients had to increase dose and/or the frequency of administration and 2 of them, still without adequate disease control, were switched to other TNF-α blocking therapy, with good clinical response.
Conclusions: Treatment with etanercept and infliximab was effective for the control of disease activity and prevented radiologic progression, with a low incidence of serious adverse events, allowing the maintenance of etanercept treatment in 81,3% of the treated patients and of infliximab in 76% of the treated patients. An increase in the dose and/or the frequency of infliximab administration had to be done in 27,3% of the patients and in the 2 cases where a switch, from one TNF-α blocking therapy to another one, was performed an adequate control of disease activity was achieved.

Key-Words: Rheumatoid Arthritis; Etanercept; Infliximab; Modified Sharp *Score*

TRÊS ANOS DE ADMINISTRAÇÃO DE ETANERCEPT E INFLIXIMAB A DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE REFRACTÁRIA

AVALIAÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA E DE SEGURANÇA

Margarida Cruz*, João Eurico Fonseca**, Jaime C. Branco***

Introdução

A eficácia e segurança da terapêutica inibidora do factor de necrose tumoral alfa (TNF-α) na artrite reumatóide (AR) estão inequivocamente demonstradas num conjunto de ensaios clínicos que envolveram o etanercept[1,2], o infliximab[3,4] e o adalimumab[5,6]. No entanto, as restrições habitualmente impostas à inclusão de doentes num ensaio clínico são passíveis de causar distorções significativas na população de doentes testada, o que se pode traduzir por diferenças em relação à prática clínica diária, particularmente no que diz respeito à verdadeira eficácia e segurança dos medicamentos. É, por isso, fundamental manter registos rigorosos da utilização destes novos fármacos, idealmente centralizados e multicêntricos. A experiência sueca[7] com este tipo de registos, por exemplo, permitiu, através do seguimento de 166 doentes tratados com etanercept, 135 com infliximab e 103 com leflunamida, concluir que a eficácia do etanercept e do infliximab, na AR, era sobreponível aos resultados dos ensaios clínicos, enquanto o desempenho da leflunamida era inferior ao que tinha sido sugerido pelos ensaios clínicos. Esta análise documentou ainda que a taxa de manutenção da terapêutica ao fim de 2 anos era de cerca de 75-80% para o infliximab e etanercept, mas apenas de 20% para a leflunamida. A experiência da Sociedade Espanhola de Reumatologia com a base de dados BIOBADASER[8] envolvendo 1.540 doentes, 86% tratados com infliximab e 14% com etanercept, foi fundamental para alertar para o risco de reactivação de tuberculose com este tipo de terapêuticas. Dados inicialmente reportados pela base de dados de Estocolmo (STURE)[9] e pela base de dados Canadiana (BOSS)[10] sobre a eficácia da mudança de etanercept para infliximab e vice-versa em doentes com AR não respondedores, sugeriram uma eficácia deste procedimento em cerca de 50% dos doentes, resultados confirmados e publicados mais tarde num estudo francês[11]. No nosso país está em desenvolvimento uma base de dados nacional de doentes com AR, promovida pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia, embora existam registos locais na maioria dos centros de Reumatologia. A importância destes registos e a colaboração entre centros foi reforçada pela demonstração, pela primeira vez, do aumento de peso associado à terapêutica com etanercept e infliximab em doentes com AR, num trabalho de colaboração entre a Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz (HEM) e a Unidade de Reumatologia do Hospital de Santa Maria[12,13]. Embora a avaliação protocolada de doentes submetidos a terapêuticas biológicas seja relevante para a monitorização da qualidade da prática clínica de cada centro, estes dados acabam por perder muito do seu potencial interesse se não forem formalmente avaliados e publicados. Esta tem sido a perspectiva da Unidade de Reumatologia do HEM, tendo por isso publicado inicialmente uma avaliação do primeiro ano de experiência da utilização do etanercept e infliximab[14], a que se segue agora a publicação de resultados que englobam um período de 3 anos e incluem dados sobre a progressão radiológica.

Doentes e Métodos

Todos os doentes com AR tratados com terapêuti-

* Assistente Eventual de Reumatologia na Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz
** Assistente Eventual de Reumatologia na Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz; Assistente de Histologia e de Reumatologia na Faculdade de Medicina de Lisboa
*** Chefe de Serviço de Reumatologia na Unidade de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz; Professor Agregado de Reumatologia na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

cas biológicas na Unidade de Reumatologia do HEM são submetidos a um protocolo de avaliação clínico e laboratorial já anteriormente publicado (Protocolo de Monitorização da Artrite Reumatóide- PMAR)[15]. O presente trabalho foi baseado na avaliação dos doentes tratados com etanercept e infliximab, por serem os dois fármacos em utilização há mais tempo. A avaliação incluiu os seguintes parâmetros do PMAR: 1) dados demográficos e relativos à doença: sexo, idade, raça, presença de factores reumatóides, duração da AR, número de DMARDs aos quais a doença foi resistente; 2) a situação laboral de cada doente, no início do tratamento e no momento actual; 3) a dose de prednisona ou equivalente, a dose de metotrexato (MTX), a administração de AINEs ou não, no início do tratamento e no momento actual; 4) avaliações clínicas desde o início do tratamento ou desde a primeira avaliação protocolada, com intervalos de 3 em 3 meses para os doentes sob etanercept e com intervalos correspondentes a 2 infusões (aproximadamente de 4 em 4 meses) para os doentes sob infliximab: número de articulações dolorosas (máximo 28), número de articulações tumefactas (máximo 28), velocidade de sedimentação (VS), avaliação pelo doente da actividade geral da AR em escala visual analógica (EVA), *disease activity score 28* (DAS 28)[16,17] e *health assessment questionnaire* (HAQ)[18]; 5) avaliação radiológica pelo *score* de Sharp modificado por van der Heijde[19], no início do tratamento e cerca de um ano depois, tendo a leitura sido efectuada com desconhecimento da data da radiografia e identificação do doente; 6) registo de eventos adversos durante o período de tratamento. Foi utilizado o teste *t* de *Student* para avaliar a diferença entre valores médios do *score* radiológico de Sharp modificado por van der Heidje inicial e final, do DAS 28 e do HAQ entre a primeira e a antepenúltima avaliação (de forma a existir um número mínimo de doentes para análise estatística). Para os doentes tratados com infliximab o tempo mínimo de observação foi de 4 meses e o máximo de 36 meses, sendo o tempo médio de terapêutica de 24,8 ± 11,5 meses. No caso dos doentes tratados com etanercept o tempo mínimo de observação foi de 3 meses e o máximo de 33 meses, sendo o tempo médio de terapêutica de 19,5 ± 7,9 meses.

Resultados

Entre Julho de 2000 e Julho de 2003, foi iniciado terapêutica a 41 doentes com etanercept ou infliximab, fora de ensaios clínicos. Destes, 6 doentes suspenderam o tratamento (por motivos especificados na secção de efeitos adversos) muito precocemente, não sendo por isso analisáveis para efeitos de eficácia clínica e radiológica. A avaliação a seguir descriminada refere-se a 13 doentes sob etanercept e 22 sob infliximab.

Dados demográficos e relativos à AR

Etanercept

Dos 13 doentes, todos de raça branca, 12 eram mulheres e 1 homem. No momento do início da terapêutica a idade média era de 51,9 ± 11,7 anos e a duração média da doença era de 8,3 ± 9,1 anos, tendo a AR sido resistente em média a 2,8 ± 1,5 DMARDs (de 1 a 5). Em 11 doentes eram detectáveis factores reumatóides no soro, no início do tratamento, uma doente era seronegativa e em outra desconhecia-se o resultado deste teste laboratorial (Quadro 1).

Quadro 1. Características gerais dos doentes no início da terapêutica

Agente biológico	Etanercept	Infliximab
Sexo F/M	12/1	21/1
Média de idades	51,9 ± 11,7 anos	55,2 ± 10,9 anos
Raça B/N	13/0	21/1
Duração média da AR	8,3 ± 9,1 anos	8,8 ± 3,9 anos
Nº de DMARDs prévios (mín. e máx.)	2,8 ± 1,5 (1 a 5)	3,9 ± 2,2 (1 a 9)
Presença de factores reumatóides séricos/total doentes	11/13 (84,6%)	15/22 (61,1%)
Índice DAS 28 médio inicial	6,4	5,4
Valor médio inicial do questionário HAQ	1,5	1,5
Score de Sharp modificado por Van Der Heijde médio inicial	69,8 ± 21,1	106,5 ± 71,9

Infliximab
Dos 22 doentes, apenas uma era de raça negra e só existia um do sexo masculino. No momento do início da terapêutica a idade média era de 55,2 ± 10,9 anos, a duração média da doença ao início da terapêutica era de 8,8 ± 3,9 anos e a média de DMARDs a que a AR tinha sido refractária era de 3,9 ± 2,2 (de 1 a 9). Quinze doentes tinham factores reumatóides séricos no início do tratamento, em seis a pesquisa foi negativa e numa desconhecia-se o resultado deste teste laboratorial (Quadro 1).

Situação laboral

Etanercept
Inicialmente, 5 doentes trabalhavam a tempo inteiro, 5 estavam reformados por invalidez, uma era doméstica, uma estava desempregada e uma estava temporariamente incapacitada para trabalhar. Actualmente, das primeiras 5 doentes apenas 3 mantêm a actividade laboral, estando uma a trabalhar em tempo parcial e outra reformada por invalidez. Relativamente às outras doentes, uma continua temporariamente incapacitada para trabalhar e a que estava desempregada está reformada por invalidez, aos 21 anos.

Infliximab
No início do tratamento, 11 doentes estavam reformadas, 9 das quais por invalidez, 8 trabalhavam a tempo inteiro, uma a tempo parcial, uma era doméstica e uma estava temporariamente incapacitada para trabalhar. Actualmente, a situação é sobreponível para todos, excepto uma doente que trabalhava a tempo inteiro e está temporariamente incapacitada para trabalhar por subluxação atlanto-odontoideia sintomática.

Medicação

Etanercept
Quando este fármaco começou a ser utilizado na Unidade de Reumatologia do HEM optou-se por seguir estritamente a aprovação emitida pela *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMEA)[20], iniciando-o por isso em monoterapia (primeiros 9 doentes). Desde Novembro de 2001 foi adicionado MTX a todos os doentes que não estavam em remissão e que não tinham contra-indicação para este fármaco, na dose média de 14,3 mg semanais. Actualmente, estão 10 doentes em terapêutica com associação de MTX, com uma dose média de 10,75 mg semanais. Os 3 doentes que não estão a tomar MTX têm contra-indicações para o uso deste fármaco. Todos os doentes estão medicados com corticóides desde o início do tratamento, sendo a dose inicial de 9,13 mg diários de prednisona ou equivalente e a actual de 5,77 mg. Inicialmente, 10 dos 13 doentes tomavam AINEs, sendo que actualmente 2 doentes suspenderam esta medicação por melhoria da actividade inflamatória da doença, restando 8 medicados com este grupo de fármacos.

Infliximab
Apenas 2 doentes não estavam medicados com MTX no início, o qual está prescrito actualmente a todos. A dose média inicial era de 14,4 mg por semana e actualmente é de 12,4 mg semanais. Apenas uma doente não toma corticóides, desde o início da terapêutica, sendo a média inicial, relativa aos 21 doentes, de 7,4 mg diários de prednisona ou equivalente e actualmente de 5,9 mg. Inicialmente, 21 doentes estavam medicados com AINE, tendo 4 doentes podido suspender esta medicação, por diminuição da actividade inflamatória da doença.

Avaliação clínica

Etanercept
Verificou-se em média uma melhoria progressiva de todos os parâmetros clínicos analisados, como se pode observar nas Figuras 1 a 4 – evolução da média de articulações dolorosas de 12,3 para 0, das articulações tumefactas de 10,7 para 0, da VS de 66,5 para 20 mm, da avaliação global da doença pelo doente por EVA de 60,5 para 0, do *score* DAS28 de 6,4 para 2,1 e do HAQ de 1,5 para 0,3. As últimas avaliações médias registadas dizem respeito com frequência a apenas 1 ou 2 doentes, visto que correspondem aos que estão medicados há mais tempo com este agente. Por este motivo o tratamento estatístico foi feito entre a primeira e a antepenúltima avaliações (27 meses de terapêutica). Entre estas duas avaliações verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa do DAS28 (6,4 vs. 2,8; $p<0,01$) e do HAQ (1,5 vs. 0,7; $p<0,05$).

Das 97 avaliações no total, registaram-se valores em falta (*missing values*) para a VS e o DAS28 em 10,3% das mesmas (n=10) e para o HAQ em 2,1% (n=2).

Infliximab
Todos os doentes, excepto dois, iniciaram o tratamento com infliximab sob MTX em doses variáveis, estando actualmente todos os doentes sob esta terapêutica combinada. Todos os parâmetros

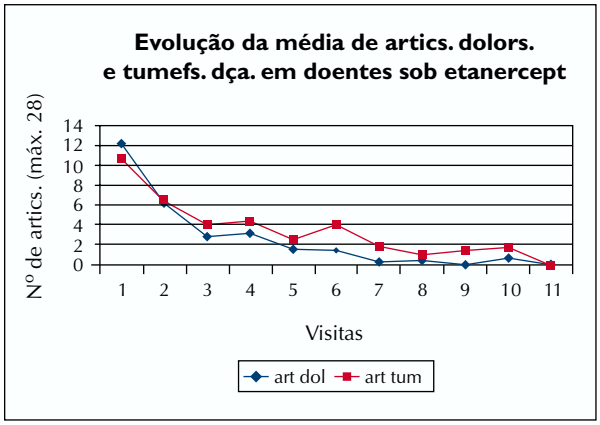

Figura 1. Evolução das médias das articulações dolorosas e tumefactas ao longo do tempo, em doentes medicados com etanercept.

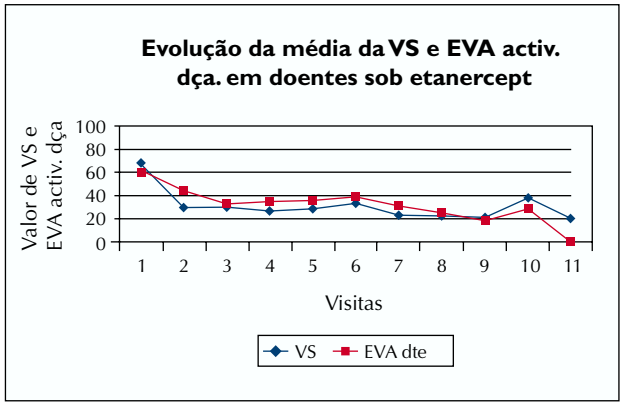

Figura 2. Evolução das médias da VS e da avaliação da actividade da doença pelo doente ao longo do tempo, em doentes medicados com etanercept.

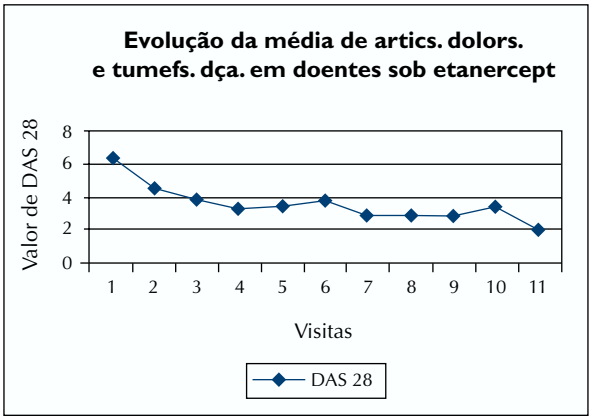

Figura 3. Evolução da média do DAS 28 ao longo do tempo, em doentes medicados com etanercept.

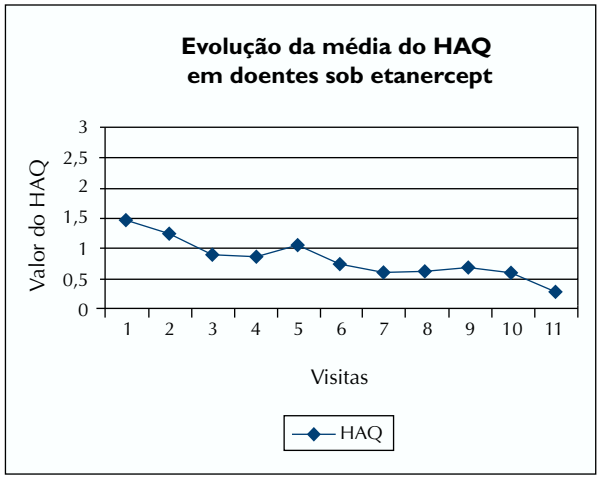

Figura 4. Evolução da média do questionário HAQ ao longo do tempo, em doentes medicados com etanercept.

avaliados, excepto o HAQ, revelaram uma melhoria, (Figuras 5 a 8): evolução da média de articulações dolorosas de 8,8 para 0, articulações tumefactas de 8,5 para 1,5, VS de 45,2 para 33, avaliação da actividade da doença pelo doente por EVA de 60,8 para 30, *score* DAS28 de 5,4 para 3,1 e HAQ de 1,5 para 1,7. Também neste caso as últimas avaliações correspondem a 1 ou 2 doentes e por isso a análise estatística reporta-se à comparação entre a visita inicial e a antepenúltima visita (28 meses de terapêutica). Entre estas duas avaliações verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa do DAS28 (5,4 vs. 3,6; $p<0,01$), mas não do HAQ (1,5 vs. 1,5; NS). A comparação da redução do DAS28 e do HAQ entre os doentes tratados com infliximab e os doentes tratados com etanercept não revela diferenças estatisticamente significativas, embora o HAQ à antepenúltima visita seja significativamente inferior nos doentes tratados com etanercept (0,7 vs. 1,5; $p<0,05$). Oito dos 22 doentes não foram avaliados desde o início do tratamento, mas apenas entre 5 meses e 1 ano depois, pelo que se considerou a sua primeira avaliação protocolada a par com a segunda dos outros doentes. Duas das doentes incluídas em 2003 neste tratamento tinham sido previamente tratadas com anakinra, mas sem resposta clínica, tendo-se registado as suas primeiras avaliações a par com as dos restantes doentes. Em 3 doentes houve necessidade de aumentar a dose inicial de infliximab para 5 mg/Kg de 6/6 semanas e em outros 3 doentes houve necessidade de aumentar apenas a frequência

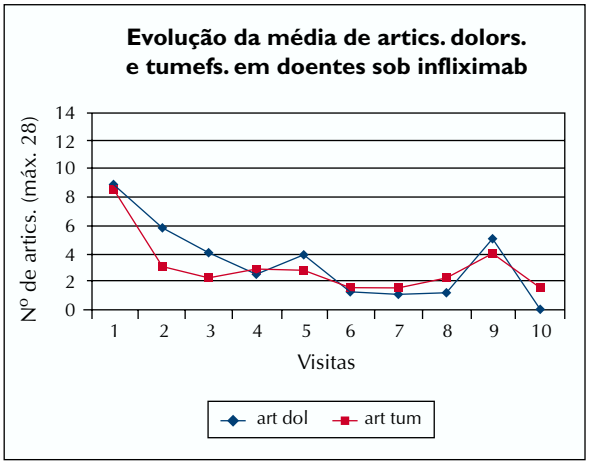

Figura 5. Evolução das médias das articulações dolorosas e tumefactas ao longo do tempo, em doentes medicados com infliximab.

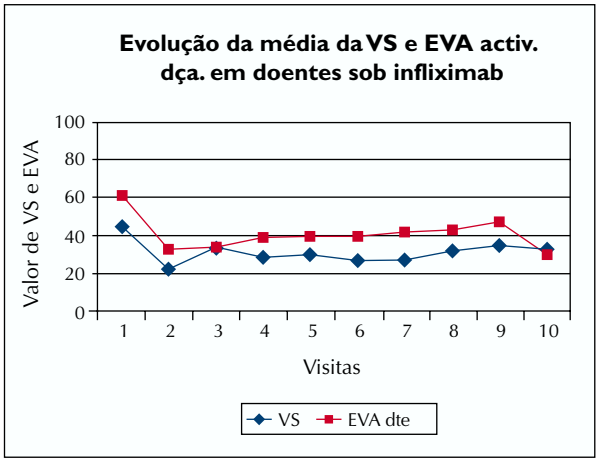

Figura 6. Evolução das médias da VS e da avaliação da actividade da doença pelo doente ao longo do tempo, em doentes medicados com infliximab.

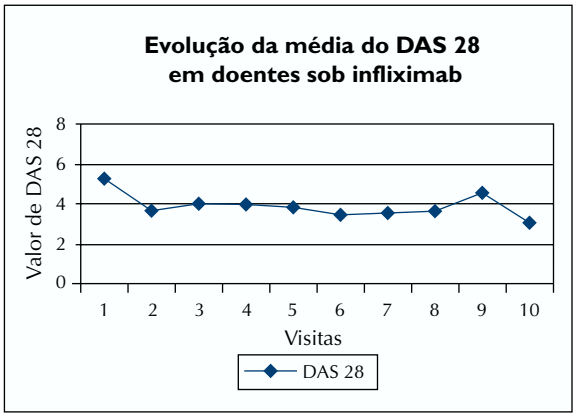

Figura 7. Evolução da média do DAS 28 ao longo do tempo, em doentes medicados com infliximab.

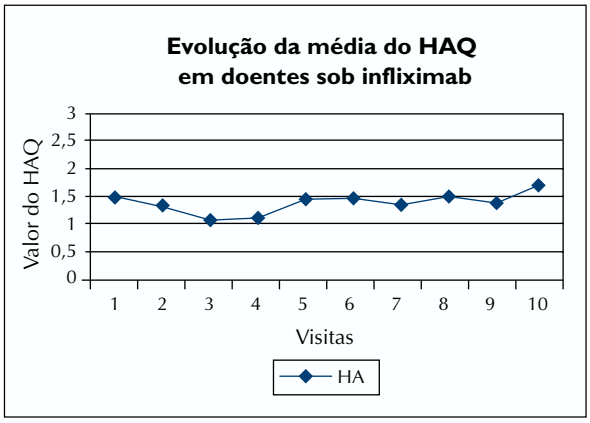

Figura 8. Evolução da média do questionário HAQ ao longo do tempo, em doentes medicados com infliximab.

para 6/6 semanas, mantendo-se a dose de 3mg/Kg. Actualmente, duas dessas doentes, por ineficácia, de acordo com o *Consensus* da Sociedade Portuguesa de Reumatologia para utilização de DMARDs biológicos[21], mudaram de terapêutica biológica: uma para o etanercept e outra para o adalimumab, ambas com critérios de resposta clínica até ao momento.

Das 125 avaliações no total, registaram-se valores em falta (*missing values*) para a VS e o DAS28 em 17,6% das mesmas (n=22) e para o HAQ de 4% (n=5).

Avaliação radiográfica

Etanercept

Foi possível avaliar radiologicamente 10 dos 13 doentes sob etanercept (1 doente não atingiu ainda 1 ano de terapêutica e em 2 doentes não existiam dados da avaliação radiológica inicial). O *score* de Sharp modificado por van der Heijde médio inicial dos doentes tratados com etanercept era de 69,8 ± 21,1, o *score* médio final foi de 71,8 ± 19,54 e a progressão radiológica (diferença entre o *score* médio inicial e final) foi de 2,0 ± 11,5 (Figura 9). 4 doentes apresentaram progressão radiológica (12,3 ± 9,7) e 6 doentes não tiveram progressão radiológica ou registaram diminuição do *score* de Sharp modificado por van der Heijde (-4,8 ± 6,5). Dos 4 doentes que apresentaram progressão radiológica 2 não eram tratados concomitantemente com MTX, por contra-indicação, e um utilizava irregularmente doses não superiores a 5mg/semana, por intolerância.

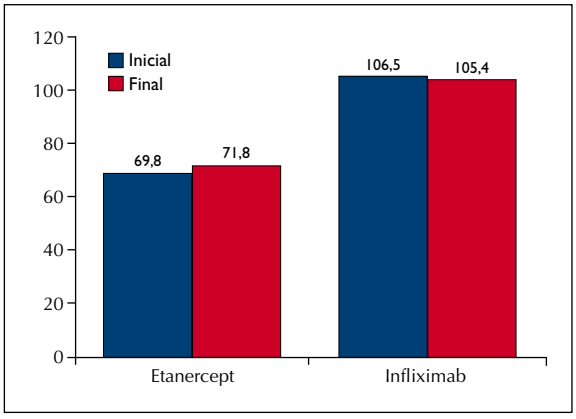

Figura 9. Evolução do *score* de Sharp modificado por van der Heijde nos doentes tratados com Infliximab e com Etanercept. Diferenças não significativas entre a avaliação inicial e final para ambos os fármacos. Comparação da evolução radiológica entre os dois fármacos sem diferenças significativas.

Infliximab

Foi possível avaliar radiologicamente 17 dos 22 doentes sob infliximab (4 doentes não atingiram ainda 1 ano de terapêutica e num doente não existiam dados da avaliação radiológica inicial). O *score* de Sharp modificado por van der Heijde médio inicial dos doentes tratados com infliximab era de 106,5 ± 71,9, o *score* médio final foi de 105,4 ± 68,2 e a progressão radiológica (diferença entre o *score* médio inicial e final) foi de -1,1 ± 14,7 (figura 9). 4 doentes apresentaram progressão radiológica (17,5 ± 11,6) e 13 doentes não tiveram progressão radiológica ou registaram diminuição do *score* de Sharp modificado por van der Heijde (-6,8 ± 10,2). Dos 4 doentes que apresentaram progressão radiológica um não era tratado concomitantemente com MTX à data do início do infliximab por intolerância, tendo reiniciado e tolerado o MTX na dose de 10 mg/semana após alguns meses de terapêutica com infliximab. Esta doente necessitou também do aumento da dose de infliximab para 5mg/Kg de 6/6 semanas de forma a alcançar o controlo da doença. Noutra das doentes com progressão radiológica foi necessário aumentar a dose do infliximab para 5mg/Kg de 6/6 semanas para o controlo adequado da doença. As duas restantes doentes que tiveram progressão radiológica efectuavam terapêutica concomitante com MTX 15 mg/semanal e apresentavam um bom controlo da doença com o infliximab na dose habitual de 3mg/Kg de 8/8 semanas.

Eventos adversos

Etanercept

Em 2001, três doentes interromperam definitivamente o etanercept após pouco tempo de terapêutica (não tendo sido por isso avaliados em termos de eficácia): 1 por detecção de uma neoplasia uterina (tinha 1 mês de tratamento); 1 por pneumonia em doente traqueostomizada (após 5 meses de tratamento); 1 para realização de artroplastias, após 2 meses de tratamento, tendo optado por não reiniciar o fármaco por se sentir melhor.

Durante o tempo de administração deste agente (ver Quadro 2), registaram-se eventos adversos em 12 dos 13 doentes que mantiveram a terapêutica, tendo apenas um necessitado de internamento (colecistite aguda) e os restantes motivado suspensão temporária do agente biológico. A maioria dos eventos adversos foram relacionados com patologias infecciosas – 7 infecções respiratórias superiores agudas, duas sinusites agudas, 1 caso de zona, 5 infecções urinárias (4 das quais na mesma doente), uma infecção de uma calosidade no pé, uma colecistite, uma onicomicose crónica. Foram ainda registados: 1 derrame ocular, 2 casos de metrorragias, 1 caso de alopécia, diarreia e macrocitose em doente com 22,5 mg semanais de MTX, 1 caso de cefaleias, 2 lombalgias mecânicas, 1 episódio de azia. Foram realizadas seis cirurgias em 4 doentes – colecistectomia, cataratas, uma artroplastia total da anca e 3 artroplastias totais do joelho – sem terem ocorrido complicações. Nove dos 13 doentes aumentaram de peso (70%), sendo o peso inicial médio de 64,5 Kg, aos 3 meses de 68,2 Kg e o final de 65,2 Kg (Quadro 2).

Infliximab

Três doentes interromperam definitivamente este agente pouco tempo após o início da terapêutica (não tendo sido por isso avaliados em termos de eficácia): em 2000, por glioblastoma fronto-parieto-temporal, após 5 meses de terapêutica; em 2001, um doente por morte súbita de causa não apurada (1 mês após a primeira infusão e no contexto de múltiplos factores de risco cardiovasculares) e outro doente após pielonefrite grave (1 mês após a primeira infusão). Uma quarta doente, com terapêutica iniciada há 17 meses, registou em 3 infusões sucessivas hipotensão, «flush» e mal-estar geral, tendo o quadro melhorado com a interrupção da perfusão e administração de hidrocortisona e anti-histamínicos. Este quadro surgiu após suspensão temporária do infliximab por quadro de

Quadro 2. Eventos Adversos Ligeiros da Terapêutica com Etanercept e Infliximab na População de Doentes da UR do HEM

Agente biológico	Etanercept	Infliximab
Infecção respiratória superior aguda	7	15
Sinusite aguda	2	1
Infecção por herpes zooster	1	1
Infecção urinária	5	0
Infecção de calosidade do pé	1	0
Colecistite	1	0
Onicomicose crónica	1	0
Reacção alérgica *(flush,* mal-estar, urticária)	0	4
Tromboflebite da perna	0	1
Otite média aguda	0	1
Herpes labial	0	1
Abcesso dentário	0	1
Conjuntivite	0	1
Infecção peri-ungueal	0	1
Cólica renal	0	1
Angor	0	3
Cefaleias	1	1
Metrorragia	2	1
Diarreia	0	2
Vertigens	0	2
Sabor metálico	0	1
Insuficiência cardíaca	0	1
Fractura traumática de dedo da mão	0	1
Aumento de peso	9	18
Sabor metálico	0	1
Aumento de transaminases em doente medicado com metotrexato	0	1
Alopécia, diarreia e macrocitose em doente a tomar 22,5 mg semanais de metotrexato	1	0
Derrame ocular	1	0
Lombalgia mecânica	2	0
Azia	1	0
Nódulos reumatóides em doente medicado com metotrexato	0	1
Ruptura de tendão extensor de dedo da mão	0	1

diarreia. Tendo em conta a gravidade e persistência das manifestações de hipersensibilidade decidiu-se interromper definitivamente a terapêutica com infliximab. Esta doente foi incluída no grupo de 22 doentes submetidos a avaliação de eficácia.

Ao longo de 3 anos, foram registados eventos adversos em 18 dos 22 doentes (ver Quadro 2), os quais apenas num caso motivaram internamento (tromboflebite), e nos outros suspensão temporária do agente biológico: 15 infecções respiratórias agudas, uma sinusite aguda, 1 caso de zona, uma otite média aguda, 1 herpes labial, 1 abcesso dentário, uma tromboflebite, uma conjuntivite, uma infecção peri-ungueal, uma ruptura de tendão extensor do punho, 3 episódios de angor (na mesma doente), uma cólica renal, 1 caso de cefaleias, 1 caso de metrorragia, 2 episódios de «flush» durante a infusão (resolvidos com a administração de hidrocortisona e.v.), 2 episódios de diarreia, 2 episódios de vertigens, 1 episódio de sabor metálico, 1 aumento de transaminases em doente medicada com MTX e sulfassalazina, que reverteu após a suspensão temporária de ambos, 1 caso de aparecimento de nódulos reumatóides, em doente sob MTX, 2 episódios de urticária, 1 caso de insuficiên-

cia cardíaca, uma fractura traumática de um dedo da mão. Dezoito dos 22 doentes aumentaram de peso (81,8%), sendo o peso inicial médio de 69,4 Kg, aos 3 meses de 71,7 Kg e o final de 73,1 Kg (Quadro 2).

Discussão

Um dos dados mais relevantes deste trabalho foi a confirmação, na prática clínica, de que o etanercept e o infliximab apresentam um bom equilíbrio entre eficácia e segurança, traduzindo-se na manutenção da terapêutica com etanercept em 81,3% dos doentes e na manutenção da terapêutica com infliximab em 76% dos doentes. Estes resultados são comparáveis ao estudo observacional sueco já referido[7] e sugerem que estas terapêuticas tenham uma probabilidade de manutenção superior ao MTX, o qual, num estudo observacional português, se mantinha em utilização em 64,6% dos doentes ao fim de 3 anos[22]. Também os resultados aos dois anos do estudo comparativo MTX vs. Etanercept em doentes com artrite inicial[2] sugerem esta maior probabilidade de manutenção das terapêuticas bloqueadoras do TNF-α em relação ao MTX: 75% mantiveram o etanercept e apenas 59% continuaram o MTX.

A eficácia do etanercept e do infliximab sobre as manifestações inflamatórias, avaliado pelo DAS28, foi muito significativa e não foram detectadas diferenças com significado estatístico entre os 2 fármacos. A melhoria funcional, avaliada pelo HAQ, foi significativa no caso do etanercept, mas não houve melhoria no grupo do infliximab, sendo o HAQ final atingido pelos doentes tratados com etanercept significativamente inferior ao HAQ final dos doentes tratados com infliximab. Estes dados não estão em consonância com os ensaios clínicos e com os estudos observacionais prévios e poderão ser explicados, pelo menos parcialmente, pelo facto dos doentes com infliximab terem sido os primeiros a iniciar terapêutica biológica no HEM e constituírem, por isso, um subgrupo de doentes com uma forma de doença particularmente grave, como aliás é sugerido por um *score* radiológico inicial médio mais elevado (106,5 vs. 69,8) e por um número médio de DMARDs prévios mais elevado (3,9 vs. 2,8), apesar da duração de doença ser semelhante. Por outro lado, os doentes tratados com infliximab foram sempre clinicamente avaliados no dia em que é feita a perfusão endovenosa o que para alguns doentes correspondeu a um momento em que se estava a reiniciar a actividade inflamatória, podendo este facto influenciar o DAS28 e o HAQ do grupo de doentes tratados com este fármaco.

Em ambos os grupos terapêuticos foi documentada uma paragem da progressão radiológica (ausência de diferença estatisticamente significativa entre o *score* radiológico inicial e o final), não se tendo registado diferenças estatisticamente significativas na variação do *score* de Sharp modificado por van der Heijde entre os 2 fármacos. No entanto, verificou-se uma maior frequência de doentes com progressão radiológica no grupo do etanercept (40% dos doentes radiologicamente avaliados) em relação ao grupo do infliximab (23,5%). Uma possível explicação para esta observação é o *score* radiológico inicial ser mais elevado no grupo tratado com infliximab, o que poderá significar uma posterior taxa de evolução radiológica mais lenta. É também interessante verificar que 3 dos 4 doentes que apresentaram progressão radiológica sob terapêutica com etanercept não estavam a fazer terapêutica com MTX concomitante (2 casos), ou estavam com uma dose sub-terapêutica (1 caso). Estes dados poderão estar relacionados com a maior eficácia da associação MTX – etanercept, como é sugerido por um trabalho recentemente apresentado[23] e pelos resultados preliminares do estudo TEMPO[24]. Dois dos 4 doentes tratados com infliximab que apresentaram progressão tinham tido necessidade de aumentar a dose para 5mg/Kg de 6/6 semanas.

Tal como previamente relatado[7], uma percentagem significativa de doentes tratados com infliximab (27,3%) teve necessidade de aumentar a dose e/ou a frequência da perfusão para obter o controlo da doença. Mesmo optimizando a terapêutica, 2 doentes mantiveram actividade persistente da doença e foi mudada a terapêutica para etanercept num caso e para adalimumab noutro, em ambos com boa resposta clínica.

Da análise de segurança destaca-se a ausência de qualquer caso de tuberculose entre os doentes tratados com etanercept ou com infliximab, o que não será alheio ao cumprimento rigoroso das recomendações de profilaxia da tuberculose nos doentes tratados com antagonistas do TNF-α[21]. Os efeitos adversos graves neoplásicos surgiram precocemente no decurso da terapêutica, não estando provavelmente estes fármacos implicados na sua etiologia. Não se pode, contudo, excluir um papel

acelerador no desenvolvimento da neoplasia. As infecções foram frequentes, embora faltem dados comparativos de uma população de doentes com AR tratada apenas com MTX para se poder estabelecer um nexo de causalidade entre estas infecções e a terapêutica com etanercept ou com infliximab. Apesar de frequentes, houve apenas duas ocorrências infecciosas graves (uma pielonefrite aguda e uma pneumonia), o que poderá ser explicável por todos estes doentes terem sido alvo de um seguimento clínico muito atento, com um baixo limiar de suspeição para qualquer complicação infecciosa, adiando-se sempre a infusão de infliximab à mínima suspeita de infecção e dando instruções claras aos doentes sob etanercept para não administrarem o fármaco em caso de sintomas de infecção. Todos os doentes tinham indicação para contactar imediatamente a Unidade de Reumatologia do HEM em caso de suspeita de patologia infecciosa e foi feita terapêutica antibiótica empírica imediata para as suspeitas de infecções respiratórias e urinárias. As intervenções cirúrgicas foram efectuadas pelo menos 1 mês após a última infusão de infliximab e pelo menos 1 semana após a última injecção de etanercept. Julgamos fundamental este conjunto de medidas de profilaxia de infecções graves para todos os doentes sob terapêutica biológica. Tal como havíamos previamente relatado[13], confirmámos a tendência para o aumento ponderal dos doentes tratados com etanercept e infliximab, apesar da redução da dose de prednisona.

Conclusão

Globalmente, os dados deste estudo observacional confirmam que a terapêutica com etanercept ou com infliximab constitui uma excelente opção para os doentes com AR refractária aos DMARDs convencionais, devendo ser realizada exclusivamente em centros especializados sob avaliação protocolada e estreita vigilância médica.

Referências Bibliográficas

1. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate; N Engl J Med 1999; 340: 253-9.
2. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum 2002; 46: 1443-50.
3. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group; Lancet 1999; 354: 1932--9.
4. Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD003785.
5. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003; 48: 35-45.
6. Keystone E, Kavanaugh AF, Sharp J, Hua Y, Teoh L, Fischkoff S et al. Adalimumab (D2E7), A Fully Human Anti-TNF-_ Monoclonal Antibody, Inhibits the Progression of Structural Joint Damage In Patients with Active RA Despite Concomitant Methotrexate Therapy. Arthritis Rheum 2002; 46 (suppl 9): S205.
7. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T; South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. Ann Rheum Dis 2002; 61: 793-8.
8. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum 2003; 48: 2122-7.
9. http://www.jointandbone.org/news/200206/news20020625a.cfm
10. Haraoui PB, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Asare C, Left J. The Canadian Biologic Observational Survey (BOSS): Switching from infliximab to etanercept leads to successful treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 42 (suppl 1): 178.
11. Brocq O, Plubel Y, Breuil V, Grisot C, Flory P, Mousnier A, Euller-Ziegler L. Etanercept—infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNFalpha. Presse Med 2002; 31: 1836-9.
12. http://www.jointandbone.org/news/200210/news20021028a.cfm
13. Fonseca JE, Canhão H, Cruz M, Valério B, Castelão W, Mesquita T, C Resende, C Macieira, JA Pereira Silva, J Branco, M Viana Queiroz. Weight Gain Associated with the Administration of Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists in Patients with Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46 (suppl 9): S170.

14. Cruz M, Branco JC. Resultados em mais de um ano de terapêuticas biológicas em doentes com artrite reumatóide. Acta Reumatológica Portuguesa 2002, 27 (2): 79-100.
15. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Jesus H, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide. Jornal CIAR 2001; 11: 113-118.
16. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arhtritis activity. Arthritis Rheum 1995; 38: 38-43.
17. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39:34-40.
18. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980; 23: 137-45.
19. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. J Rheumatol 2000; 27: 261-263.
20. http://www.emea.eu.int/.
21. Consensus GEAR/SPR para utilização de DMARD biológicos. Acta Reum Port 2003; 28: 187-189.
22. Fonseca JE, Viana Queiroz M. Estudo da eficácia, tolerância e aceitabilidade da terapêutica da artrite reumatóide com metotrexato- experiência dos últimos 10 anos. Boletim CIAR 1997, 7: 83-88.
23. Cohen J, Zaltni S, Kaiser MJ, Jorgensen C, Bozonnat MC, Daurès JP, Sany J. The secondary addition of methotrexate to partial responders to etanercept alone is effective in severe rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 167.
24. van der Heijde D, Klareskog L, DeJager J, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Radiographic Outcomes of a double-blind study of etanercept and methotrexate, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis (the Tempo Trial). Arthritis Rheum 2003; 48 (suppl): S122.