

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ROBERTO RANZA**

**INFECÇÕES GRAVES EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE  
EXPOSTOS AOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: RELEVÂNCIA E  
MODIFICAÇÕES DA TAXA COM O TEMPO – DADOS DE REGISTROS DA  
AMÉRICA DO SUL**

**UBERLÂNDIA  
2018**

**ROBERTO RANZA**

**INFECÇÕES GRAVES EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE  
EXPOSTOS AOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: RELEVÂNCIA E  
MODIFICAÇÕES DA TAXA COM O TEMPO – DADOS DE REGISTROS DA  
AMÉRICA DO SUL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para a obtenção de título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Melo Costa Pinto

**UBERLÂNDIA  
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

R214i  
2018 Ranza, Roberto, 1955-  
Infecções graves em pacientes com artrite reumatoide expostos aos medicamentos biológicos [recurso eletrônico] : relevância e modificações da taxa com o tempo - dados de registros da América do Sul / Roberto Ranza. - 2018.

Orientador: Rogério de Melo Costa Pinto.  
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.905>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. 2. Artrite reumatóide. 3. Tratamento farmacológico. 4. Registros médicos. 4. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. 5. Produtos biológicos. 6. Infecções. I. Pinto, Rogério de Melo Costa. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

---

**ROBERTO RANZA**

**INFECÇÕES GRAVES EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE  
EXPOSTOS AOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: RELEVÂNCIA E  
MODIFICAÇÕES DA TAXA COM O TEMPO – DADOS DE REGISTROS DA  
AMÉRICA DO SUL**

**Presidente da banca:** Prof. Dr. Rogério de Melo Costa Pinto

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção de título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

**Banca examinadora**

---

Prof. Dr. Ricardo Xavier, UFRGS/RS

---

Prof. Dr. Marcelo Pinheiro, Unifesp/SP

---

Prof. Dr. Ben-Hur Braga Taliberti, UFU/MG

---

Prof. Dr. Paulo Tannus Jorge, UFU/MG

Uberlândia/MG, 31 de julho de 2018.

*Aos pacientes portadores de artrite reumatoide*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Rogério de Melo Costa Pinto, pela orientação na elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Tannus Jorge e ao Prof. Dr. Elmiro Santos Resende, pelas importantes considerações feitas durante a banca de qualificação.

A Miguel Angel Descalzo, estatístico e epidemiologista espanhol, pelas análises e pela preciosa contribuição na interpretação dos dados.

Ao Prof. Dr. Juan Jesus Gomez-Reino, pelo incentivo e pelas sugestões sobre a estrutura do trabalho.

Às Sociedades Brasileira e Argentina de Reumatologia, pela confiança na cessão dos dados aqui apresentados, e a todos os investigadores dos dois registros, sem cujo trabalho esta pesquisa não teria sido possível.

À minha família, pela paciência em tolerar minhas ausências nos momentos de trabalho mais intenso.

## RESUMO

**Introdução:** A maioria dos dados de vida real sobre infecções graves (IG) em pacientes com artrite reumatoide (AR) tratados com drogas modificadoras de doença biológicas (bDMCDs) é derivada dos registros dos Estados Unidos (EUA) ou da Europa ocidental. Faltam dados consistentes de outros países. Reportamos aqui dados de dois diferentes países da América do Sul que utilizam registros similares no monitoramento das bDMCDs. **Métodos:** Os dados foram coletados entre 2010 e 2016 em dois registros, BiobadaBrasil (Brasil) e BiobadaSAR (Argentina), que utilizam o mesmo protocolo, a mesma plataforma virtual e o mesmo procedimento de controle de qualidade. Os pacientes com AR ativa foram incluídos nos registros quando iniciavam a primeira DMCD biológica ou sintética (sDMCD). Foram calculadas a taxa de incidência (TI) das IG por 1.000 pacientes/ano (p/a) e as razões ajustadas de incidência (aRI) entre bDMCDs e sDMCDs. **Resultados:** Foram analisados dados de 3.717 pacientes com AR, com um acompanhamento de 13.380 p/a; 2.591 foram tratados com bDMCDs (64% com anti-TNF), com uma exposição de 9.300 p/a, e 1.126 com sDMCDs (90% com metotrexato ou leflunomide), com uma exposição de 4.081 p/a. A TI das IG para todas as bDMCDs foi de 30,54 (IC 27,18-34,30) e de 5,15 (IC 3,36-7,89) para as sDMCDs. A aRI entre os dois grupos foi 2,03 [1,05, 3.9]  $p = 0,034$  nos primeiros 6 meses de tratamento, subindo para 8,26 [4,32, 15,76]  $p < 0,001$  nos subsequentes. A TI das IG mostrou uma tendência a uma redução ao longo dos anos em ambos os registros, decrescendo de 36,59 (28,41-47,12) em 2012 para 7,27 (4,79-11,05) em 2016. **Conclusão:** As infecções graves são ainda um relevante motivo de precaução nos portadores de AR da América do Sul tratados com bDMCDs, mas ao longo do tempo observa-se uma favorável tendência a uma redução.

**Palavras-chave:** Artrite reumatoide/terapia farmacológica. Registros, efeitos colaterais e reações adversas. Medicamentos biológicos. Infecções.

## ABSTRACT

**Background:** Most reports on serious infections (SI) in rheumatoid arthritis (RA) patients treated with biologic disease-modifying drugs (bDMARDs) are from the USA and Western Europe. Data from other regions are largely missing. We report data from two South American countries with different backgrounds and health-care systems with similar registries and definitions. **Methods:** We merged 2010-2016 data from two registries, BiobadaBrasil (Brazil) and BiobadaSAR (Argentina), which share the same protocol, online platform and data monitoring process. Patients with active RA were included in the registries when they began the first bDMARD or conventional synthetic DMARD (csDMARD). The SI incidence rate (IR) per 1000 p/y and adjusted IR ratio (aIRR) were estimated for bDMARDs and csDMARDs. **Results:** Data were analyzed for 3717 RA patients with an exposure of 13380 p/y. The 2591 patients treated with bDMARDs (64% treated with TNF antagonists) had an exposure of 9300 p/y, and the 1126 patients treated with csDMARDs (90% with methotrexate or leflunomide) had an exposure of 4081 p/y. The SI IR was 30.54 (CI 27.18-34.30) for all bDMARDs and 5.15 (CI 3.36-7.89) for sDMARDs. The aIRR between the two groups was 2.03 ([1.05, 3.9]  $p = 0.034$ ) for the first six months of treatment but subsequently increased to 8.26 ([4.32,15.76]  $p < 0.001$ ). The SI IR for bDMARDs decreased over time in both registries, dropping from 36.59 (28.41-47.12) in 2012 to 7.27 (4.79-11.05) in 2016. **Conclusion:** While SI remains a major concern in South American patients with RA treated with bDMARDs, it is reducing favorably over time.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis/drug therapy. Registries and safety. Biological agents. Serious infections.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma para o tratamento medicamentoso da AR recomendado pela SBR .....	14
Figura 2 – Mecanismos fisiopatológicos da artrite reumatoide e sítios de ação dos medicamentos imunobiologicos disponíveis .....	16
Figura 3 – Diagrama de fluxo das informações no BiobadaBrasil .....	26

## LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 – Dados gerais dos pacientes portadores de AR incluídos na análise, mostrando detalhes dos registros BiobadaBrasil e BiobadaSAR.....	32
Tabela 2 – Análise descritiva de todos os 3.717 pacientes com AR enquadrados por grupo terapêutico.....	33
Tabela 3 – Taxa de incidência de infecções graves durante os primeiros seis meses e os seguintes para os diferentes grupos de tratamento*.....	35
Tabela 4 – Modificações das taxas de incidência de infecções graves ao longo do tempo nos pacientes tratados com bDMCDs*.....	35
Tabela 5 – Fatores de risco associados com as infecções graves (IG) em pacientes tratados com bDMCDs.....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA	abatacepte
ACR	American College of Rheumatology
ADA	adalimumabe
AINEs	anti-inflamatórios não esteroidais
anti-CCP	anticorpo antipeptídeo C citrulinado
AR	artrite reumatoide
aTNF	inibidores do fator de necrose tumoral
BiobadaBrasil	Registro Brasileiro de Medicamentos Biológicos
BiobadaSAR	Registro Argentino de Medicamentos Biológicos
BiobadaSER	Registro de Medicamentos Biológicos da Espanha
CTZ	certolizumabe
DMCD	drogas modificadoras do curso da doença
DP	desvio-padrão
EAGI	eventos adversos graves infecciosos
ETN	etanercepte
EUA	Estados Unidos da América
FR	fator reumatoide
GC	glicocorticoides
GOL	golimumabe
IFX	infliximabe
IL	interleucina
IL-6	interleucina-6
JAK	Janus-quinase
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MTX	metotrexato
Rabbit	<i>Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie</i> (Registro alemão de medicamentos biológicos em artrite reumatoide)
RTX	rituximabe
SAR	Sociedade Argentina de Reumatologia
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
TCZ	tocilizumabe
TNF	fator de necrose tumoral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>1.1 A artrite reumatoide</b> .....	11
<b>1.2 Tratamento da artrite reumatoide</b> .....	13
<i>1.2.1 AINEs e glicocorticoides</i> .....	14
<i>1.2.2 DMCDs sintéticas</i> .....	14
<i>1.2.3 Biológicos</i> .....	15
<i>1.2.4 DMCD sintéticas com alvo definido: inibidores de tirosina-quinase</i> .....	18
<b>1.3 Monitoramento das drogas e estudos de registro</b> .....	18
<b>1.4 A criação de registros na América Latina: a história do BiobadaBrasil</b> .....	20
<b>1.5 Eventos adversos infecciosos nos estudos de registro de medicamentos biológicos</b> ...	22
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	25
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	25
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	25
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	26
<b>3.1 Definição de evento adverso grave</b> .....	27
<b>3.2 Inclusão dos pacientes e controle de qualidade dos dados</b> .....	28
<b>3.3 Seleção dos dados para este estudo</b> .....	29
<b>3.4 Grupos de pacientes criados para este estudo</b> .....	29
<b>3.5 Análise estatística</b> .....	29
<b>3.6 Aspectos éticos</b> .....	30
<b>3.7 Propriedade dos registros e de seus dados</b> .....	30
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	32
<b>4.1 Resultados</b> .....	32
<i>4.1.1 Populações dos registros e tratamentos</i> .....	32
<i>4.1.2 Frequência de infecções graves para bDMCD e sDMCD</i> .....	33
<i>4.1.3 Modificação da incidência de infecções graves ao longo do tempo</i> .....	34
<i>4.1.4 Fatores de risco para infecções graves</i> .....	36
<i>4.1.5 Infecções graves responsáveis pela suspensão das bDMCDs e de óbitos</i> .....	38
<b>4.2 Discussão</b> .....	38
<i>4.2.1 Grupos de tratamento</i> .....	38
<i>4.2.2 Incidência de infecções graves</i> .....	39
<i>4.2.3 Infecções graves ao longo do tempo</i> .....	40
<i>4.2.4 Fatores de risco associados com as infecções graves</i> .....	41
<i>4.2.5 Infecções graves, suspensão de bDMCD e eventos fatais</i> .....	42
<i>4.2.6 Pontos fortes e limitações</i> .....	42
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	44
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	46
<b>APÊNDICE – Comitê de ética e termo de consentimento livre e esclarecido</b> .....	54

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 A artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune sistêmica, na qual, além do clássico acometimento articular, pode haver envolvimento de diversos órgãos. Costuma cursar com poliartrite simétrica de pequenas articulações, em especial de mãos e pés, proliferação sinovial, dor e rigidez matinal prolongada. Médias e grandes articulações também podem apresentar-se inflamadas, porém esse envolvimento é menos frequente (BRASINGTON JR., 2015). Cerca de 80% dos pacientes apresentam fator reumatoide positivo (FR), mas é importante lembrar que, quando avaliamos pacientes com artrite inicial, o percentual encontrado é menor; isso mostra que esse exame ajuda a estabelecer o diagnóstico, mas não é fundamental para tal (BRASINGTON JR., 2015; MOUTERDE et al., 2014; MOTA et al., 2010; NELL-DUXNEUNER et al., 2010). Outro autoanticorpo encontrado nos pacientes com AR é o anticorpo antipeptídeo C citrulinado (anti-CCP), que costuma surgir antes do FR no curso da patologia e apresenta maior especificidade (BRASINGTON JR., 2015; MOUTERDE et al., 2014; NISHIMURA et al., 2007).

Devido à heterogeneidade de apresentações clínicas e falta de um marcador sorológico altamente sensível e específico, o *American College of Rheumatology* (ACR) sistematizou critérios de classificação da doença em 1987, revisados no ano de 2010 (ALETAHA et al., 2010; ARNETT et al., 1988; BRASINGTON JR., 2015; CRITÉRIO..., 2010) (QUADRO 1).

Quadro 1 – Critérios de classificação para AR 2010 sistematizado pela ACR

Fonte: Critério..., 2010, p. 483.

Critério de classificação para AR (algoritmo baseado em pontuação: soma da pontuação das categorias A-D). Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR	
Envolvimento articular <sup>a</sup>	
1 grande articulação <sup>b</sup>	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas <sup>c</sup> articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações <sup>b</sup> (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia <sup>e</sup> (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
FR negativo e AACP negativo	0
FR positivo em título baixo ou AACP positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AACP positivo em título alto	3
Provas de fase aguda <sup>f</sup> (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
Duração dos sintomas <sup>g</sup>	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

A prevalência da AR varia entre 0,4 e 1%, sendo maior no sexo feminino e entre a terceira e quinta décadas de vida. Os países do norte da Europa e da América do Norte apresentam maior incidência da doença (LIAO; KARLSON, 2015). No Brasil, a prevalência estimada varia entre 0,2 e 1% (MARQUES NETO et al., 1993).

A causa da doença ainda é desconhecida, mas o processo patológico é bem identificado. Nele, ocorre o recrutamento e a retenção de células inflamatórias no tecido sinovial, processo denominado de sinovite. Com a progressão da doença e a persistência da sinovite, pode ocorrer a destruição da cartilagem e do osso, levando a deformidades e incapacidade funcional.

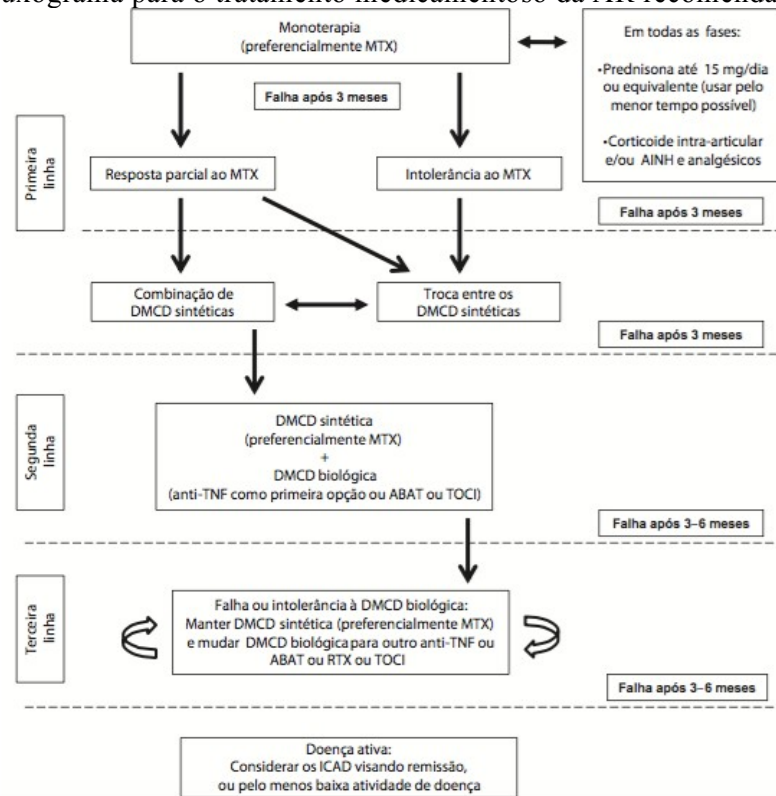
Há uma grande produção local de citocinas inflamatórias na sinóvia acometida, integrando as atividades celulares de tipo pró-inflamatório e de dano tissutal. O papel das citocinas foi bem estabelecido, especialmente para o fator de necrose tumoral (TNF). Este induz a produção de diversas citocinas, formando uma rede pró-inflamatória que tem papel determinante na perpetuação e amplificação do processo inflamatório, na geração da dor e na ativação de osteoclastos, principais responsáveis pelo dano ósseo e cartilaginoso. Estudos subsequentes sobre outras citocinas, especialmente a IL6, demonstraram que a hierarquia dessas substâncias na AR tem ampla variabilidade. A hipótese do *networking* de citocinas levou ao desenvolvimento de agentes inibidores contra o TNF e a IL6. O bloqueio medicamentoso do TNF e da IL6 é eficaz no tratamento dos pacientes com AR, como será apresentado a seguir (GRAVALLESE; MONACH, 2015).

## 1.2 Tratamento da artrite reumatoide

Por muito tempo, o tratamento da AR com drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs) era postergado devido à eficácia limitada, à toxicidade e à possível perda de efetividade das drogas disponíveis na época. Os pacientes passavam longos períodos em uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e glicocorticoides (GC) e, em grande parte, evoluíam com deformidades e incapacidade funcional. Apenas na década de 1980 o metotrexato (MTX) passou a ser usado mais ampla e precocemente como tratamento eficaz da AR. Ainda mais recentemente, foi iniciado o uso de moléculas criadas por biotecnologia que atuam em pontos específicos da cascata inflamatória da AR. Esse grupo de fármacos é conhecido como DMCDs biológicas, das quais os inibidores do TNF (anti-TNFs) são os principais representantes (GERALDINO-PARDILLA; BATHON, 2015; FURST et al., 2002).

Apesar de todos os avanços na terapêutica da doença, GC e AINES ainda são bastante utilizados, mas não devem ser a única alternativa de tratamento (GERALDINO-PARDILLA; BATHON, 2015; FURST et al., 2002; MOTA et al., 2012). Atualmente, objetiva-se instituir, o mais precocemente possível, um tratamento eficaz, visando à remissão da doença e à prevenção de dano radiográfico, de deformidades e de incapacidades (GERALDINO-PARDILLA; BATHON, 2015; MOTA et al., 2012). As recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) para terapêutica da AR estão resumidas na Figura 1, na página a seguir (MOTA et al., 2012). A atualização dessas recomendações foi apresentada no final de 2017, mas a publicação aconteceu somente em maio de 2018 (MOTA et al., 2018). Para o presente trabalho, prevalecem as recomendações de 2012 (MOTA et al., 2012).

Figura 1 – Fluxograma para o tratamento medicamentoso da AR recomendado pela SBR



Fonte: Mota et al., 2012, p. 162.

Legenda: ICAD: Índice composto de atividade de doença; ABAT: abatacepte; AINH: anti-inflamatórios não hormonais; DMCD: droga modificado do curso da doença; MTX: metotrexato; RTX: rituximabe; TOCI: tocilizumabe.

### 1.2.1 AINEs e glicocorticoides

AINEs são usados para alívio sintomático na AR, não tendo ação modificadora de doença (ATZENI et al., 2015; MOTA et al., 2012; PATRONO, 2015).

Glicocorticoides foram as primeiras drogas usadas com sucesso para alívio sintomático na AR (SAAG; BUTTGEREIT, 2015). Atualmente, são usados em associação a drogas modificadoras de doença, em baixas doses, para melhora de sintomas. Há evidências indicando menor progressão de erosões quando os GCs são associados à terapêutica padrão da doença. No entanto, devem ser usados com cautela, devido aos eventos adversos que surgem com seu uso prolongado (SAAG; BUTTGEREIT, 2015; KAVANAUGH; WELLS, 2014).

### 1.2.2 DMCDs sintéticas

Metotrexato é a DMCD sintética mais usada no tratamento da AR. É estruturalmente análoga ao folato e atua inibindo a síntese das purinas e pirimidinas. Tem ação anti-inflamatória e imunossupressiva (FURST, 1997; MOTA et al., 2012; JOHNSEN; WEINBLATT, 2015).



Deve ser iniciada na dose de 7,5 a 15 mg por semana e aumentada até atingir 25 a 30 mg por semana, conforme necessário para boa resposta terapêutica (MOTA et al., 2012; WEINBLATT, 2014). Os principais eventos adversos são os gastrointestinais. Também podem ocorrer anemia, neutropenia, aumento de enzimas hepáticas e, menos frequentemente, cirrose e pneumopatia intersticial (FURST, 1997; HALLOWELL; HORTON, 2014; JOHNSEN; WEINBLATT, 2015; MOTA et al., 2012). A suplementação de ácido fólico é recomendada para reduzir eventos adversos (JOHNSEN; WEINBLATT, 2015; MOTA et al., 2012). O MTX é eficaz no tratamento da AR com redução da inflamação articular e de erosões ósseas (FURST, 1997; JOHNSEN; WEINBLATT, 2015).

A leflunomida é a DMCD sintética utilizada na falha, contraindicação e/ou intolerância ao MTX. Tem ação imunomoduladora e antiproliferativa. A dose recomendada é de 20 mg por dia, podendo ser reduzida para 10 mg por dia em caso de intolerância. Os eventos adversos mais frequentes são problemas gastrointestinais e cutâneos, aumento dos níveis tensionais e elevação de enzimas hepáticas (HARAOUI, 2015; MOTA et al., 2012). Também pode ocorrer cefaleia, tonturas, parestesias e, menos frequentemente, pancitopenia e doença intersticial pulmonar (HALLOWELL; HORTON, 2014; HARAOUI, 2015).

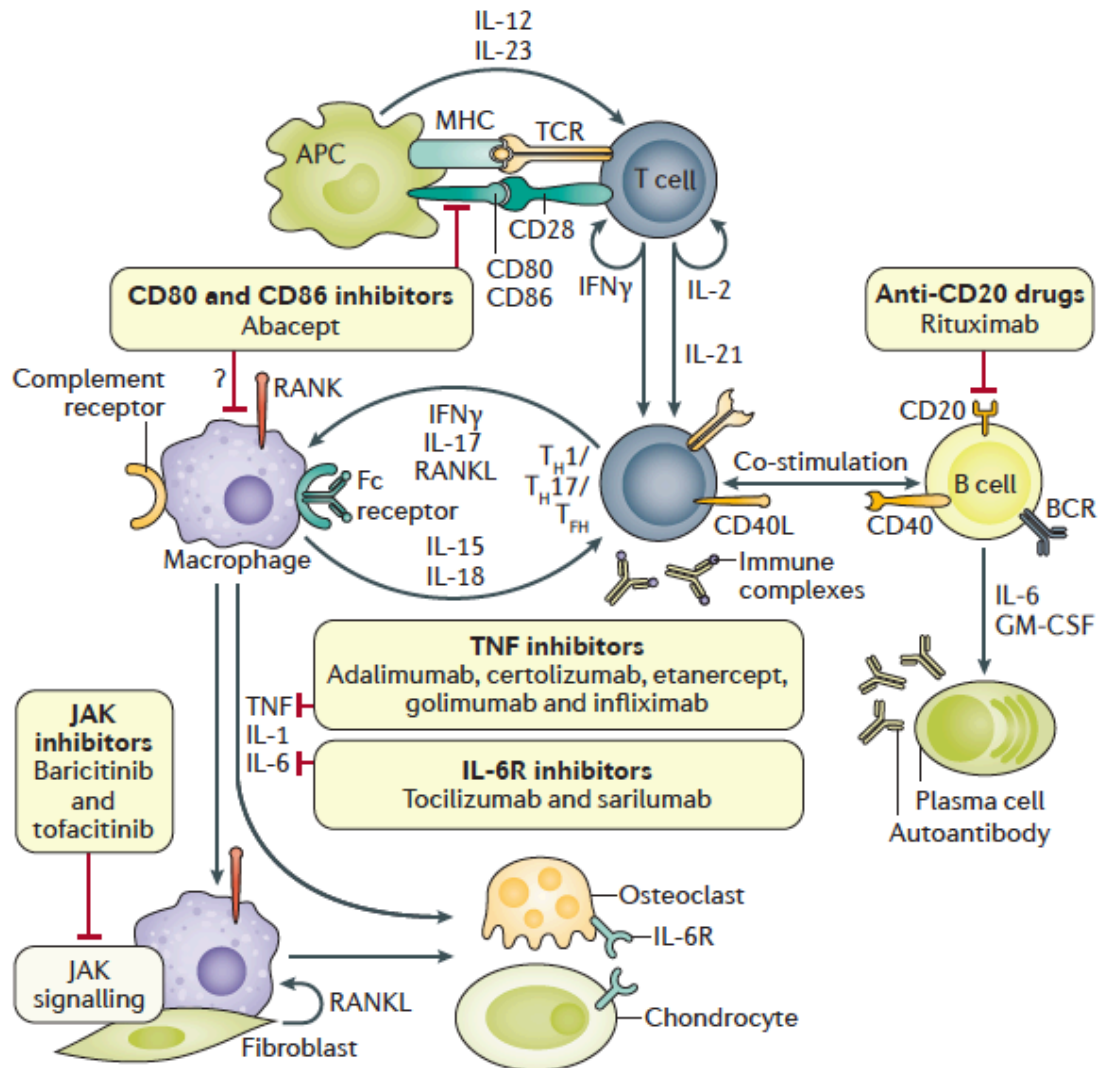
Há também outras drogas sintéticas usadas menos frequentemente no arsenal terapêutico do AR, por serem menos eficazes ou por estarem reservadas a situações específicas. Entre essas drogas, encontram-se os antimaláricos, a sulfassalazina, a ciclofosfamida, a ciclosporina, a azatioprina e o micofenolato de mofetila (CLEMENTS; FURST, 2015; HALLOWELL; HORTON, 2014; THOMAS; MOTA et al., 2012).

### ***1.2.3 Biológicos***

Os agentes biológicos devem ser usados para o tratamento da AR quando, apesar do uso de DMCDs efetivos e em doses adequadas, a doença permanece em atividade (FURST et al., 2002; MOTA et al., 2012; SINGH et al., 2015; SMOLEN et al., 2014). Segundo as recomendações da SBR e do Ministério da Saúde do Brasil, deve-se fazer a troca ou a associação de DMCDs sintéticas antes do início da terapia biológica (BRASIL, 2018; MOTA et al., 2012). Essas moléculas inibem, seletivamente, citocinas ou mecanismos celulares envolvidos na patogênese da doença (FURST et al., 2002; GERALDINO-PARDILLA; BATHON, 2015; MOTA et al., 2012). São classificadas em grupos, conforme a citocina predominantemente envolvida, e representam importante avanço no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias.

A Figura 2 resume os agentes biológicos hoje disponíveis para o tratamento da AR e seu ponto de ataque no processo fisiopatológico da doença.

Figura 2 – Mecanismos fisiopatológicos da artrite reumatoide e sítios de ação dos medicamentos imunobiológicos disponíveis



Fonte: Adaptado de Smolen et al. (2018).

Legenda: APC = célula apresentadora do antígeno; BCR = receptor de células B; CD = *cluster* de diferenciação; CD40L = ligante CD40; GM-CSF = fator de estimulação das colônias de granulócitos e macrófagos; MHC = sistema maior de histocompatibilidade; RANK = receptor que ativa o fator nuclear kB; RANKL = ligante do receptor que ativa o fator nuclear kB; TCR = receptor de células T; Tfh = T helper folicular; Th = T helper.

Os anti-TNFs fazem o bloqueio do fator de necrose tumoral, que tem papel central na cascata inflamatória da AR (FURST et al., 2002; GERALDINO-PARDILLA; BATHON, 2015; TAYLOR, 2015). Esses agentes alcançam melhora de sinais e sintomas da AR, além da queda de provas inflamatórias e redução da progressão radiográfica (BREEDVELD et al., 2004; BREEDVELD et al., 2006; GERALDINO-PARDILLA; BATHON, 2015; KEYSTONE et al.,

2008; KEYSTONE et al., 2011; MOTA et al., 2012; KLARESKOG et al., 2004; TAYLOR, 2015). São indicados a pacientes com falha ou intolerância a DMCDs sintéticas (BRASIL, 2018; MOTA et al., 2012; SMOLEN et al., 2014; SINGH et al., 2015). Atualmente, existem cinco desses agentes disponíveis no mercado: uma proteína de fusão (etanercepte – ETN) (KLARESKOG et al., 2004; TAYLOR, 2015), um anticorpo monoclonal quimérico (infliximabe – IFX) (BREEDVELD et al., 2004; TAYLOR, 2015), dois anticorpos monoclonais humanos (adalimumabe – ADA – e golimumabe – GOL) (BREEDVELD et al., 2006; KEYSTONE et al., 2011; TAYLOR, 2015) e uma fração de anticorpo monoclonal peguilado (certolizumabe – CTZ) (KEYSTONE et al., 2008; TAYLOR, 2015). Todos são usados por via subcutânea, exceto o IFX, que é administrado por via intravenosa (MOTA et al., 2012; TAYLOR, 2015). Os ensaios clínicos dessas drogas mostram superioridade de seu uso associado ao MTX (BREEDVELD et al., 2004; BREEDVELD et al., 2006; KEYSTONE et al., 2008; KEYSTONE et al., 2011; KLARESKOG et al., 2004).

Modulador da coestimulação dos linfócitos T, o abatacepte (ABA) é uma proteína de fusão que inibe a ativação dos linfócitos T, que também têm papel importante na patogênese da AR (CHOY, 2015; FURST et al., 2010; MOTA et al., 2012). É indicado para pacientes com falha ou intolerância a DMCDs sintéticas ou a aTNFs (anti-TNFs) (CHOY, 2015; FURST et al., 2010; MOTA et al., 2012; SMOLEN et al., 2014; SINGH et al., 2015). Conforme o protocolo do Ministério da Saúde do Brasil, seu uso deve ser feito após a falha a, pelo menos, um agente aTNF (BRASIL, 2018). Pode ser administrado por via subcutânea ou intravenosa (CHOY, 2015).

Depletor de linfócitos B, o rituximabe (RTX) é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 (MOTA et al., 2012; FURST et al., 2010; VITAL; DASS; EMERY, 2015). É indicado na falha ou intolerância a DMCDs e a, pelo menos, um aTNF (MOTA et al., 2012; SMOLEN et al., 2014; VITAL; DASS; EMERY, 2015). O guia do ACR permite sua utilização após a falha a uma DMCD sintética, sem necessidade de uso prévio de aTNF (SINGH et al., 2015). É administrado por via intravenosa (VITAL; DASS; EMERY, 2015).

Antagonista de interleucina-6, o tocilizumabe (TCZ) é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia o receptor da interleucina-6 (IL-6) (FURST et al., 2010; KEYSTONE; OMAIR, 2015; MOTA et al., 2012). É usado na falha ou intolerância a DMCDs sintéticas ou aTNFs (FURST et al., 2010; KEYSTONE; OMAIR, 2015; MOTA et al., 2012; SMOLEN et al., 2014; SINGH et al., 2015). No protocolo do Ministério da Saúde do Brasil, seu uso está indicado após a falha a, pelo menos, um medicamento aTNF (BRASIL, 2018). É administrado por via intravenosa (KEYSTONE; OMAIR, 2015).

#### ***1.2.4 DMCD sintéticas com alvo definido: inibidores de tirosina-quinase***

O tofacitinibe é uma droga recentemente aprovada no Brasil para tratamento da AR. Faz inibição, principalmente, da Janus-quinase (JAK) 1 e 3, interrompendo a cascata inflamatória envolvida na doença. Com esse mecanismo, há um bloqueio de interleucina (IL), interferons, entre outras citocinas (VOLLENHOVEN, 2015). O tofacitinibe foi incluído no guia do ACR como alternativa à falha de uma DMCD sintética (SINGH et al., 2015) e é administrado por via oral (VOLLENHOVEN, 2015).

É relevante destacar que, até as últimas recomendações e protocolo de tratamento (BRASIL, 2018; MOTA et al., 2012), a orientação era de que as DMCD biológicas fossem usadas respeitando-se uma sequência que colocava os aTNFs como primeira linha e os não aTNFs em seguida, se houvesse contraindicação ou falha dos primeiros. Recentemente, todas as DMCD biológicas são consideradas indicadas logo após a falha das DMCD sintéticas, incluindo as pequenas moléculas inibidoras de JAK (BRASIL, 2018). Por esse motivo, nos bancos de dados analisados no presente estudo, tem-se uma prevalência de dados relativos aos biológicos aTNFs tanto em absoluto, quanto considerando a exposição ao primeiro biológico. Cabe aqui ressaltar que as recomendações da Sociedade Argentina de Reumatologia são praticamente sobreponíveis às da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SOCIEDAD ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA, 2013).

### **1.3 Monitoramento das drogas e estudos de registro**

Desde o início dos ensaios clínicos dos medicamentos biológicos, apareceram questões relacionadas à segurança dos tratamentos, especialmente em relação aos eventos adversos infecciosos (KLARESKOG et al., 2004; KEYSTONE et al., 2008; FURST et al., 2010). Nesses estudos, os participantes são selecionados com base no perfil clínico, excluindo-se aqueles com relevantes comorbidades, e o tempo de exposição às drogas é limitado. Além disso, nas fases abertas de extensão dos estudos pivotais, tendem a permanecer os pacientes que tiveram sucesso com o tratamento sem relevantes eventos adversos, e os pacientes tendem a ser mais monitorados e a aderir melhor às consultas e à terapêutica por saberem estar participando de um estudo. Ao contrário, na prática clínica, todos os pacientes precisam ser tratados considerando-se a complexidade da sua situação, mantendo-se ou adaptando-se o tratamento com base em eventuais eventos adversos, e o tempo de exposição às drogas é indeterminado.

Os ensaios clínicos dos agentes biológicos demonstraram problemas leves de segurança, como reações alérgicas, especialmente quando a administração é endovenosa ou quando suas moléculas contemplam partes não humanizadas. Também foram observadas taxas elevadas de infecções graves, não confirmadas em todos os estudos pelo fato de vários deles não terem poder estatístico para demonstrar diferenças com placebo.

Um outro elemento que pode limitar a relevância das conclusões dos estudos clínicos quanto à segurança das drogas é o fato de serem patrocinados pela própria indústria dona das moléculas avaliadas. Então, para definir o real perfil de segurança das drogas na prática clínica, estudos de registro independentes da indústria farmacêutica foram iniciados em países da Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) (KREMER, 2005; ZINK et al., 2009).

Estudos de registro são estudos de coorte nos quais pacientes da rotina clínica do reumatologista são incluídos e monitorados, não havendo seleção de um perfil específico, como ocorre na fase aberta dos ensaios clínicos randomizados. Neles, são inseridas informações sobre o paciente, sobre as patologias, sobre os tratamentos e sobre eventos adversos, sendo que cada registro tem autonomia para definir quais dados são de notificação compulsória. Há registros com um grupo controle interno, que não faz uso de medicamentos biológicos, já que a própria patologia reumática confere risco para ocorrência de eventos adversos.

Os dados coletados nos primeiros registros evidenciaram que o risco de infecções com uso de agentes biológicos, em especial com os aTNFs, era maior que o já sinalizado nos estudos pivotais (ASKLING et al., 2007; COBO-IBÁÑEZ et al., 2014; CURTIS et al., 2007; DIXON et al., 2006; GALLOWAY et al., 2011; GREENBERG et al., 2010; GÓMEZ-REINO et al., 2003; KOMANO et al., 2011; LISTING et al., 2005; PEREZ-SOLA et al., 2011; SAKAI et al., 2014; SAKAY et al., 2015; ZINK, 2014). Com esses novos dados, protocolos para o uso dessas drogas começaram a ser instituídos. A recomendação de rastreio para tuberculose pré-exposição a biológicos foi embasada no estudo de Gómez-Reino et al. (2003), que mostrou aumento do risco de tuberculose ativa entre os pacientes que usavam IFX e redução de casos após instituir busca ativa da doença latente antes da prescrição dessas drogas.

Devido a características epidemiológicas próprias de cada região, é importante que esses estudos sejam replicados, gerando dados locais. Doenças endêmicas de um país podem não ocorrer em outros e, por isso, não ter seu aumento de frequência indicado. Devido a isso, em 2009, a SBR iniciou o Registro Brasileiro de Medicamentos Biológicos (BiobadaBrasil) e a SAR (Sociedade Argentina de Reumatologia) o BiobadaSAR, como parte de um projeto que incluía todos os países da América Latina (Biobadamérica) e que contava com o apoio metodológico do Registro de Medicamentos Biológicos da Espanha (BiobadaSER)

(CARMONA et al., 2014; TITTON et al., 2011).

#### **1.4 A criação de registros na América Latina: a história do BiobadaBrasil**

A necessidade de seguir de forma detalhada a introdução de terapias com potencial tóxico desconhecido, como os novos moduladores imunológicos, deve ser um objetivo de saúde pública e de fóruns diversos. A estratégia mais apropriada considerada hoje é a criação de registros de tratamento. Esse tipo de registro é fundamental para poder estabelecer a probabilidade de ocorrência de um efeito adverso concreto fora dos ensaios clínicos.

No ano de 2000, com a aprovação do primeiro agente biológico na Espanha, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (AEMyPS) (órgão semelhante à Anvisa no Brasil) considerou oportuno estabelecer um estudo longitudinal tipo registro de tratamento que proporcionaria informações sobre a segurança desses medicamentos, como complemento dos sistemas de farmacovigilância institucionais. Esse projeto foi desenvolvido com a Sociedade Espanhola de Reumatologia e denominado BiobadaSER. A intenção era tornar mais homogêneos os estudos de acompanhamento similares que já haviam sido implantados, ou que estavam em vias de serem implantados, em países vizinhos. Esse registro espanhol continua ativo, e, em 2009, sua metodologia foi disponibilizada para vários países da América Latina, o projeto Biobadamérica (CARMONA et al., 2014). No Brasil, a Sociedade Brasileira de Reumatologia assumiu a responsabilidade do projeto, denominado BiobadaBrasil, e indicou um grupo de investigadores para o desenvolvimento do registro de terapias biológicas, de forma independente de interesses da indústria farmacêutica.

Um registro com desenho específico é necessário quando a estimativa de risco de eventos adversos é muito difícil com outros sistemas de farmacovigilância, em que não se conhece o denominador nem se está procurando ativamente a ocorrência dos eventos adversos. Os ensaios clínicos não são também a situação ideal, visto que muitas vezes o tamanho da amostra e o tempo de acompanhamento são insuficientes para definir a ocorrência de eventos de baixa frequência. O registro deve contar com um grupo controle adequado (como o estudo espanhol conta com a coorte externa Emecar (*Estudo de Morbilidad Y Expresion Clínica de la Artritis Reumatoide*)), que permita calcular a estimativa do risco de um evento em pacientes similares, e não só frente à população geral. Sem esse grupo controle, não seria possível saber se uma comorbidade determinada é mais frequente em pacientes em tratamento com agentes biológicos ou se se trata de uma comorbidade frequente em pacientes com enfermidades reumáticas inflamatórias, que são patologias com elevada morbidade por si só. O Emecar

(1999-2005) é uma coorte de 788 pacientes com artrite reumatoide, selecionados aleatoriamente em 34 centros da Espanha, iniciada antes do uso habitual dos agentes biológicos, cujo objetivo principal era a estimativa de incidência de comorbidades específicas em artrite reumatoide. O Emecar fornece informações de 3.080 pacientes/ano. No Brasil, uma coorte de pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante sem uso de agentes biológicos está sendo acompanhada simultaneamente ao BiobadaBrasil como grupo controle interno ao registro.

Podemos dizer que a eficácia e a aceitação pelos pacientes das terapias biológicas são um fato, mas a eficiência e a segurança de longo prazo em populações não selecionadas não está suficientemente estudada.

Além disso, novas moléculas com diferentes alvos imunológicos são constantemente aprovadas com base nos estudos pivotais randomizados e controlados, e teremos um arsenal terapêutico cada vez mais extenso, não só para o tratamento da artrite reumatoide, mas para doenças inflamatórias de difícil controle.

Em janeiro de 2009, iniciou-se a Fase I do BiobadaBrasil, na qual apenas cinco centros participaram, entre eles o Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, em Uberlândia, Minas Gerais. Nessa fase, ocorreram treinamento, teste e certificação dos centros inicialmente selecionados. A partir do final de 2009, o registro foi aberto para os demais centros interessados. Hoje, o registro conta com 32 centros, com representantes das cinco regiões do Brasil (CARMONA et al., 2014).

Por meio desse sistema, é possível obter informações sobre características da população, comorbidades, grau de atividade de doença, tratamentos concomitantes, sobrevida de medicamentos e eventos adversos. São incluídos pacientes com diagnóstico de doença reumática que estão iniciando novo tratamento com medicamento sintético (grupo controle) ou com a primeira droga biológica, ambas iniciadas há no máximo três meses. O grupo controle interno é importante para a definição da incidência de eventos adversos, uma vez que a própria doença reumática determina um risco adicional de vários eventos patológicos, compreendendo infecções. A inclusão é feita por decisão do pesquisador e mediante a concordância do paciente, que, ao aceitar participar do estudo, assina um termo de consentimento livre e esclarecido. Nenhuma decisão terapêutica é modificada em função da inclusão no registro. Os dados são lançados *on-line* na plataforma do BiobadaBrasil e são submetidos a três níveis de monitorização: digital, com mensagens de possíveis erros e solicitações de correções; pelo telefone, com os pacientes, a cada seis meses; e *in loco*, anualmente, com a conferência de 20% dos prontuários, selecionados de forma aleatória. O estudo é prospectivo e observacional, e as informações são inseridas no início do tratamento e sempre que houver mudança de terapêutica

ou EA (eventos adversos). Os EAs são registrados conforme o *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2008; SOCIEDADE ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA, 2016). A única financiadora deste projeto é a SBR, e todos os dados obtidos são de sua propriedade.

Os dados do BiobadaBrasil quanto à incidência e à caracterização dos eventos adversos infecciosos são de extrema importância para a prática clínica, uma vez que estes foram os principais eventos adversos observados em pacientes em uso de terapia imunobiológica desde os ensaios clínicos e em registros por todo o mundo. A obtenção de dados locais é importante para a estruturação de condutas e protocolos clínicos adequados à realidade brasileira.

### **1.5 Eventos adversos infecciosos nos estudos de registro de medicamentos biológicos**

No ano de 2003, foram publicados dados relacionando o aumento do risco de tuberculose com o uso de aTNFs pelo BiobadaSER Group (GÓMEZ-REINO et al., 2003). Antes mesmo da publicação do estudo, a Sociedade Espanhola de Reumatologia instituiu um protocolo de busca ativa de casos de tuberculose latente, posteriormente adotado por outros países.

Em 2005, o Rabbit (registro alemão de medicamentos biológicos em artrite reumatoide) demonstrou aumento de incidência de eventos adversos infecciosos entre os pacientes em uso de dois aTNFs (IFX 6,15 x ETN 6,42 x controles 2,28/100 pacientes/ano). Nesses pacientes, o sítio mais acometido foi o trato respiratório, seguido por infecções de pele e subcutâneas (LISTING et al., 2005). O registro britânico (BSRBR) não encontrou diferença significativa no risco de infecções graves, em geral, com o uso de aTNFs em relação aos controles, porém verificou aumento muito expressivo do risco de infecções graves de pele e subcutâneas (controles 3,0 x aTNFs 12/1.000 pacientes/ano) (DIXON et al., 2006). O risco de internações hospitalares foi estudado pelo registro da Suécia (*Artis – Anti-rheumatic Therapies in Sweden*), e foi encontrado um aumento pequeno a moderado do risco desses eventos, principalmente no primeiro ano de exposição a aTNFs. Além disso, verificou-se que o risco de desenvolver infecção é maior com o uso de um aTNF subsequente (4,5 x 7,0/100 pacientes/ano – entre os pacientes que não foram hospitalizados – e 5,4 x 10/100 pacientes/ano – entre aqueles que necessitaram de hospitalização) (ASKLING et al., 2007).

Nos EUA, Curtis et al. (2007) mostraram um aumento de risco de infecções graves com o uso de aTNFs (aTNF 2,9 x MTX 1,4/100 pacientes/ano nos primeiros seis meses de exposição), e o principal sítio envolvido em infecções foi o respiratório, seguido por pele e



subcutâneo.

No ano de 2010, o registro Corrona (EUA) encontrou aumento do risco de infecções com o uso de aTNFs (40,1/100 pacientes/ano), MTX em monoterapia (30,9/100 pacientes/ano) e associação de aTNF e MTX (37,1/100 pacientes/ano) em relação a outras DMCDs sintéticas (24,5/100 pacientes/ano) (GREENBERG et al., 2010).

Em 2011, uma nova publicação do BiobadaSER mostrou risco de infecções entre pacientes expostos a aTNFs de 53,09/1.000 pacientes/ano; neste estudo, o principal sítio acometido foi o trato respiratório, seguido por infecções de pele e tecido subcutâneo (PEREZ-SOLA et al., 2011). No mesmo ano, o registro japonês (Real) mostrou incidência aumentada de infecções graves no grupo exposto a aTNFs (6,42/100 pacientes/ano) em relação aos controles (2,64/100 pacientes/ano). O trato respiratório foi o mais acometido e, em segundo lugar, foram as infecções de pele e tecido subcutâneo (KOMANO et al., 2011). Ainda em 2011, o BSRBR publicou um artigo com ênfase em infecções graves, tendo encontrado um risco aumentado de tais infecções no grupo que usava aTNFs (aTNFs 42 x DMCD sintéticas 32/1000 pacientes/ano) e que elas tendem a ocorrer nos primeiros seis meses de exposição a essas drogas (GALLOWAY et al., 2011).

No ano de 2014, o registro Real trouxe dados comparando o risco de infecções graves nos pacientes que iniciaram aTNFs de 2005 a 2007 e de 2008 a 2012. Os pacientes do segundo grupo tiveram aumento do risco de infecções, porém menor do que havia sido verificado entre os pacientes do primeiro grupo (3,33 x 6,62/100 pacientes/ano) (SAKAI et al., 2014). No mesmo ano, o registro Rabbit verificou aumento de risco de infecções entre pacientes com AR usando aTNFs (aTNFs 3,0 x DMCD sintéticas 1,8/100 pacientes/ano) (ZINK, 2014).

Existem ainda poucos dados de registro em relação à incidência de infecções e uso dos medicamentos biológicos não aTNFs. Isso ocorre pois eles foram lançados no mercado como opção terapêutica para AR posteriormente à introdução dos aTNFs; além disso, na maioria das recomendações de tratamento, são indicados apenas após falha, intolerância ou contraindicação aos aTNFs.

Em 2014, o BiobadaSER Group apresentou um estudo comparando o uso de aTNFs e RTX em pacientes com AR e outras doenças do tecido conjuntivo. No estudo, o risco de infecções mostrou-se maior entre os pacientes em uso de RTX do que entre os que usavam aTNFs para AR (11 x 3,1/100 pacientes/ano) (COBO-IBÁÑEZ et al., 2014). No ano seguinte, uma nova publicação do Real comparou a incidência de eventos adversos em um grupo exposto a TCZ com um grupo exposto a aTNFs, encontrando maior risco de infecções graves no grupo do TCZ (10,68 x 3,03/100 pacientes/ano) (COBO-IBÁÑEZ et al., 2014; SAKAY et al., 2015).

Considerando a necessidade de dados epidemiológicos, os mais amplos possíveis para detectar eventos adversos mais raros, temos recentemente assistido a esforços para uma análise conjunta de dados de registro (CURTIS et al., 2010; PEASE et al., 2011). Surgem, para isso, importantes questões metodológicas relativas às diferenças das populações incluídas nas coortes e nas bases de dados, sendo principal, entre elas, a definição das variáveis incluídas, qual, por exemplo, a de evento adverso grave (DIXON et al., 2010). O presente trabalho avalia pacientes incluídos em duas coortes de registro que utilizam a mesma base de dados e as mesmas definições de todas as variáveis, além da mesma metodologia de controle de qualidade dos dados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2008; SOCIEDADE ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA, 2016).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Definir a ocorrência de eventos adversos infecciosos graves nos portadores de AR expostos às bDMCDs na América do Sul, utilizando os dados dos registros brasileiro e argentino de monitoramento de medicamentos biológicos.

### **2.2 Objetivos específicos**

Verificar a incidência de infecções graves nos pacientes expostos a bDMCD e sua tendência ao longo do período de exposição.

Comparar um grupo em uso de biológicos com o grupo controle (DMCDs sintéticas).

Verificar a ocorrência de eventos adversos infecciosos fatais no grupo dos biológicos.

### 3 METODOLOGIA

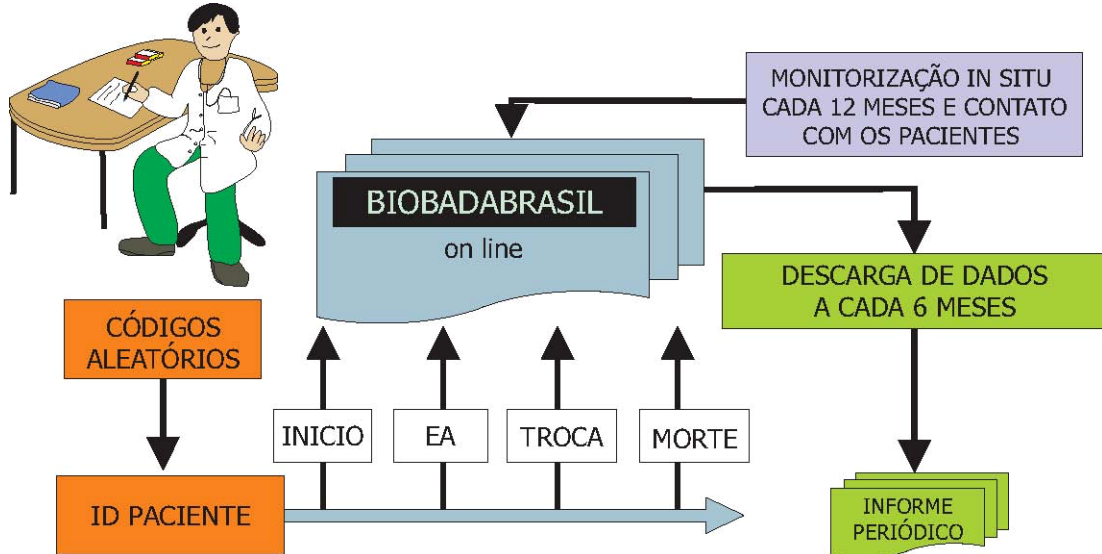
O BiobadaBrasil e o BiobadaSAR são registros observacionais, prospectivos, não compulsórios, sem limite de tempo e multicêntricos. Utilizam a mesma plataforma informática derivada do registro espanhol BiobadaSER, que é comum a todos os registros da América do Sul e Central que fazem parte do projeto Biobadamérica (CARMONA et al., 2014).

Os pacientes são incluídos por vários centros no Brasil (32) e na Argentina (49), que representam as diferentes regiões dos dois países. Todos os centros são devidamente identificados no sistema por um código único e têm um responsável aprovado pelas respectivas sociedades.

O protocolo *on-line* utilizado pelos dois registros é idêntico e consiste de três módulos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2008; SOCIEDADE ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA, 2016). O primeiro módulo tem os dados demográficos, o tempo e as características da doença, as comorbidades e as informações sobre a triagem de doenças infecciosas, quais hepatites virais e tuberculose. O índice utilizado para mensurar a atividade da doença foi o *Disease Activity Score* (DAS). Para seu cálculo, são utilizadas quatro variáveis: o número de articulações dolorosas e tumefactas, o valor da velocidade de sedimentação em mm/h, o grau de comprometimento causado pela doença, por meio de uma escala analógica visual que varia de 0 a 100 mm, preenchida pelo doente, e a intensidade da dor articular percebida pelo paciente, mensurada por essa mesma escala analógica. Avalia 28 articulações, incluindo ombros, cotovelos, punhos, articulações metacarpo-falângicas e interfalângicas proximais e joelhos. É designado assim por DAS28. Seu cálculo é feito segundo a fórmula  $DAS28 = 0,56 \times \sqrt{\text{tender28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{swollen28}} + 0,70 \times \ln(\text{ESR}) + 0,014 \times \text{GH}$  (Sqrt = raiz quadrada), mas há uma calculadora *on-line* disponível em: <[www.das-score.nl](http://www.das-score.nl)> (Acesso em: 14 abr. 2018). Considera-se remissão da AR quando sua pontuação é inferior a 2,6, atividade leve de 2,6 a 3,2 pontos, atividade moderada de 3,2 a 5,1 e atividade intensa acima de 5,1 pontos. A pontuação máxima do índice DAS-28 é 10.

O segundo módulo registra dados sobre o tratamento, as drogas em estudo, com data de início e fim, motivo da eventual suspensão, atividade da doença no momento do início e da suspensão da droga e as medicações concomitantes. O terceiro módulo é para reportar dados sobre eventos adversos, classificados de acordo com o MedDRA, incluindo o aparato envolvido, o agente infeccioso, a gravidade e o desfecho.

Figura 3 – Diagrama de fluxo das informações no BiobadaBrasil



Fonte: Sociedad Española De Reumatología, 2009.

### 3.1 Definição de evento adverso grave

Para a finalidade deste estudo, o foco são os eventos adversos graves e definidos como infecciosos pelo médico que acompanha o paciente e o investigador do centro no qual o paciente está cadastrado. É importante frisar que qualquer acontecimento durante o tratamento pode ser registrado. O evento que preencha os critérios de grave, porém, é de notificação compulsória no sistema. Evento adverso grave é definido como todo evento desfavorável que, independentemente das doses, produza a morte, coloque a vida em perigo, necessite de internação ou prolongue uma internação, determine uma incapacidade persistente ou importante ou determine malformações congênitas. São considerados também eventos adversos relevantes acontecimentos médicos que comprometam o paciente ou precisem de intervenção para prevenir alguns dos eventos listados na definição anterior (mesmo que não determinem risco para a vida ou resultem na morte) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2008; SOCIEDADE ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA, 2016). O evento adverso grave é coletado de duas formas: por meio de uma pergunta aberta e de um termo baseado na nomenclatura MedDRA. Com base nessa variável, criam-se:

- a) uma variável nominal sim/não que identifica a incidência de eventos adversos em geral; e,
- b) variáveis categóricas de eventos por órgão ou sistema, baseadas na OSC (ordem superior de classificação) do MedDRA relacionada com o termo definido.

Para todos os pacientes que tenham apresentado um evento adverso grave, são coletadas as seguintes informações:

- a) data de aparecimento do evento;
- b) tratamentos concomitantes em uso no momento do aparecimento;
- c) gravidade do evento. As possíveis categorias são:
  - grave;
  - não grave;
  - mortal;
- d) desfecho do evento, classificado em:
  - desconhecido;
  - resolvido sem sequelas;
  - resolvido com sequelas;
  - ainda não resolvido;
  - morte por causa do evento;
  - morte (a droga pode ter contribuído);
  - morte (sem relação com a droga).

Para maiores informações, os protocolos estão disponíveis *on-line* em <https://biobadaser.ser.es/biobadameric/>> (Acesso em: 14 abr. 2018).

### **3.2 Inclusão dos pacientes e controle de qualidade dos dados**

O investigador principal de cada centro foi o responsável pela inclusão do paciente no registro, sendo, como dito, não compulsivo. O critério de inclusão nos registros é o diagnóstico de uma doença reumática e o início da primeira bDMCD há, no máximo, três meses e o diagnóstico de AR com o início de uma sDMCD há, no máximo, três meses e sem exposição prévia a bDMCD (grupo controle interno). Os pacientes inicialmente incluídos no grupo controle podem ter migrado para a coorte em biológico. Como dito acima, os dados do registro são atualizados sempre que o paciente mude de tratamento ou tenha um evento adverso. O controle de qualidade dos dados é feito por monitores contratados e treinados pelas duas sociedades, brasileira e argentina, de reumatologia. O monitoramento é constante *on-line* e anualmente *in loco* em todos os centros. Na ocasião da visita dos monitores, são selecionados prontuários de 10% dos pacientes e comparadas as informações do documento-fonte com aquelas digitadas no sistema do registro. A Figura 3 (na página 27) apresenta o resumo do fluxo de informações no registro BiobadaBrasil, lembrando que o fluxo do BiobadaSAR é idêntico.

### 3.3 Seleção dos dados para este estudo

Para este estudo, foram descarregados os dados dos registros BiobadaBrasil e BiobadaSAR de 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2016. Selecionamos somente os dados relativos aos pacientes com AR e cujos dados estavam atualizados, aprovados pelo processo de monitoramento e sem inconsistências.

### 3.4 Grupos de pacientes criados para este estudo

Para obter grupos com números relevantes, tanto absolutos de pacientes como de paciente/anos de seguimento (p/a), as drogas foram agrupadas em três grupos: medicamentos biológicos aTNFs (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe), medicamentos biológicos não aTNFs (abatacepte, rituximabe e tocilizumabe) e drogas modificadoras de doença sintéticas (hidroxicloroquina, sulfasalazine, metotrexato e leflunomida). Os pacientes expostos ao tofacitinibe, considerando o mecanismo de ação, foram incluídos no grupo dos não aTNFs.

### 3.5 Análise estatística

Inicialmente foi feita uma estatística descritiva dos dados dos dois registros separadamente, para identificar inconsistências e poder comparar as duas coortes. Em seguida, foi constituído um banco de dados único.

O tempo de exposição foi definido a partir da data de início do tratamento até a data da última dose, mais duas vezes a meia-vida da droga ou censura (última visita registrada, suspensão da droga, morte do paciente ou *download* do banco de dados, considerando o que ocorreu primeiro).

As variáveis contínuas foram expressas como médias e desvio-padrão, e as categóricas, em números absolutos e porcentagens. *T-student* e Qui-quadrado foram usados para comparar as variáveis entre os grupos com e sem infecções graves.

A taxa de incidência (TI) dos eventos adversos graves foi calculada por 1.000 pacientes/anos (p/a), com o intervalo de confiança (IC) de 95%. Foi estimada a razão da taxa entre os grupos (RTI) e o risco relativo (RR) quando apropriado.

O valor da razão foi também corrigido por fatores potencialmente confundidores identificados na análise basal descritiva dos dados, quais idade, duração de doença, escore de

atividade de doença, uso de metotrexato e/ou corticosteroides (cRTI).

O nível de significância foi fixado em 0,05.

### **3.6 Aspectos éticos**

Foram solicitados dados de identificação (nome e sobrenome) e de contato (telefones) aos pacientes, depois de terem sido informados os objetivos e os procedimentos do estudo. Esses dados de contato não foram incluídos na base de dados. As informações foram coletadas com o consentimento dos participantes e garantiu-se que a identidade seria preservada.

Em todo momento, a informação referida no registro foi mantida anônima para as pessoas que realizaram as análises dos dados ou que escreveram relatórios ou artigos científicos, já que os pacientes foram identificados por um código de seis dígitos. A base de dados do registro é de propriedade das Sociedades Brasileira e Argentina de Reumatologia, que são os organismos responsáveis pela análise dos dados. Monitores designados pelas sociedades tiveram acesso aos dados para comprovar que a informação introduzida no registro dos dados era verdadeira e correspondente aos dados da história clínica.

Os dados pessoais foram utilizados unicamente para poder ter um contato caso a situação clínica o tornasse necessário. Em nenhum caso podem ser entregues a terceiros. Para isso, seguiram-se as recomendações a respeito de confidencialidade da Lei Orgânica de Proteção de Dados de Caráter Pessoal (Lei nº 15/1999 de proteção dos dados no Brasil e equivalente na legislação argentina).

O projeto foi inicialmente aprovado pelo comitê de ética dos dois centros coordenadores, em Curitiba, no Brasil, e em Buenos Aires, na Argentina. Em seguida, todos os centros participantes nos dois países tiveram a aprovação do próprio comitê de ética, com eventuais adaptações do termo de consentimento informado e esclarecido (TCLE). Apresentamos, no Apêndice, o documento de aprovação do projeto nos dois centros coordenadores, brasileiro e argentino, e uma cópia do TCLE proposto a todos os centros no Brasil e aprovado pelo comitê de ética do centro coordenador, como exemplo. Importante notar que o TCLE foi sempre feito em três cópias, sendo uma para o sujeito da pesquisa, uma para o centro e uma para a sociedade de reumatologia responsável pelo projeto.

### **3.7 Propriedade dos registros e de seus dados**

As responsáveis do projeto e donas dos dados são as Sociedades Brasileira e Argentina



de Reumatologia.

Os custos do projeto foram arcados totalmente pelas duas sociedades, sem qualquer forma de financiamento próprio dos centros.

As duas sociedades arrecadaram fundos com a indústria farmacêutica, explicitamente destinados ao financiamento dos registros, os quais cobriram parcialmente os custos.

Em momento algum a indústria farmacêutica teve acesso aos dados ou interferiu nas análises.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Resultados

#### 4.1.1 Populações dos registros e tratamentos

Obtivemos e analisamos dados de 3.717 pacientes com AR e de 4.986 tratamentos, para um total de 13.380 pacientes/ano. As características principais dos pacientes incluídos são reportadas na Tabela 1. Os pacientes do BiobadaBrasil eram mais jovens, com um escore DAS28 um pouco mais elevado, e apresentavam um percentual maior de indivíduos fumantes e que foram expostos a dois ou mais medicamentos biológicos.

Tabela 1 – Dados gerais dos pacientes portadores de AR incluídos na análise, mostrando detalhes dos registros BiobadaBrasil e BiobadaSAR

	<b>Total</b>	<b>BiobadaBrasil</b>	<b>BiobadaSAR</b>
Pacientes	3717	1499	2218
Tratamentos	4986	2134	2852
Paciente/anos	13380	5454	7926
Pacientes em medicamento biológico	2591	1185	1406
Biológicos: aTNF, N (%)	1897 (73)	936 (79)	961 (68)
Pacientes expostos a dois ou mais biológicos, N (%)	814 (31)	419 (35)	395 (28)
Pacientes em DMCD sintética (grupo controle)	1126	314	812
Mulheres, N (%)	3158 (85)	1291 (86)	1867 (84)
Idade no momento da inclusão, anos, média (DP)	52,4 (13,1)	50,9 (12,3)	53,4 (13,5)
Duração de doença no momento da inclusão, anos, média (DP)	8,4 (8,5)	8,7 (8,2)	8,1 (8,7)
Tempo de acompanhamento, anos, média (DP)	2,9 (2,1)	2,8 (2,1)	3,0 (2,0)
DAS28 no momento da inclusão, média (DP)	4,9 (2,7)	5,2 (2,1)	4,8 (3,1)
Soropositividade, FR e/ou aCCP, N (%)	3425 (92)	1300 (87)	2125 (96)
Fumantes, N (%)	414 (11)	207 (14)	207 (9)
Diabéticos, N (%)	308 (8)	170 (11)	138 (6)

DAS = *Disease Activity Score*, FR = Fator reumatoide, aCCP = anticorpos antipeptídeos citrulinados

Fonte: O autor.

A Tabela 2 mostra os dados completos da população conjunta dos dois registros por grupo de tratamento. Entre os bDMCDs, os a-TNFs apresentaram um tempo de seguimento

mais longo do que os não aTNFs. Foram encontradas algumas diferenças estatisticamente significantes nas características de base quando comparamos os pacientes em bDMCDs e sDMCDs. Os primeiros tinham idade e duração de doença maiores, escores de DAS28 mais elevados e usavam com maior frequência corticosteroides. As análises foram, portanto, ajustadas por esses parâmetros quando oportuno.

Tabela 2 – Análise descritiva de todos os 3.717 pacientes com AR enquadrados por grupo terapêutico

	<b>Todas as bDMCDs</b>	<b>aTNFs</b>	<b>não aTNFs</b>	<b>sDMCDs</b>	<b>Valor de p vs sDMCDs</b>
Pacientes (% dos 3.717)	2591 (70%)	1897 (51%)	694 (19%)	1126 (30%)	-
Tratamentos	3784	2484	1300	1202	-
Paciente/anos	9300	6323	2977	4081	-
Mulheres, N (%)	2205 (85%)	1618 (85%)	587 (85%)	953 (85%)	0,715
Idade no momento da inclusão, anos, média (DP)	52,8 (12,8)	52,4 (12,8)	53,9 (12,9)	51,5 (13,7)	0,0037
Duração de doença no momento da inclusão, anos, média (DP)	10,1 (8,5)	9,9 (8,2)	10,7 (9,0)	4,3 (7,2)	< 0,001
Tempo de acompanhamento, anos, média (DP)	2,7 (2)	2,8 (2)	2,6 (2)	3,5 (2,1)	<0,001
DAS28 no momento da inclusão, média (DP)	5,1 (2,3)	5,1 (1,7)	5,2 (3,3)	4,7 (3,6)	<0,001
Soropositividade, FR e/ou aCCP, N (%)	2386 (92)	1722 (91)	664 (96)	1039 (92)	0,847
Metotrexato e/ou Leflunomida	2124 (82)	1606 (85)	518 (75)	1013 (90)	<0.001
Corticosteroides no momento da inclusão	1513 (58)	1137 (60)	376 (54)	594 (53)	0,001
Fumantes, N (%)	296 (11)	207 (11)	89 (13)	118 (10)	0,741
Diabéticos, N (%)	225 (9)	163 (9)	62 (9)	83 (7)	0,21

DAS = *Disease Activity Score*, FR = Fator reumatoide, aCCP = anticorpos anti-peptídeos citrulinados

Fonte: O autor.

#### 4.1.2 Frequência de infecções graves para bDMCD e sDMCD

Foram registrados 284 eventos para todas as bDMCDs durante um tempo de

acompanhamento total de 9.300 pacientes/anos. Os valores de TI foram 30,54 (IC 27,18-34,30) para todas as bDMCD, 31,33 (IC 27,21-36,06) para os aTNFs e 28,97 (IC 23,56-35,61) para os não aTNFs. Durante o tempo de acompanhamento das sDMCDs de 4.081 p/a, foram registrados 21 eventos. Isso corresponde a uma TI de 5,15 (IC 3,36-7,89) com uma RTI bruta de 5,934 [3,81, 9,24] *versus* todas as bDMCDs, e de 5,179 [3,29, 8,15] quando corrigida pelos fatores confundidores (listados em Materiais e métodos). Foram registrados 13 casos de tuberculose no grupo das bDMCDs, determinando uma TI de 1,4 (0,81-2,41) para todas as bDMCDs, 1,45 (0,76-2,79) para os aTNFs e 1,29 (0,48-3,43) para os não aTNFs. A incidência foi mais alta no Brasil, onde foram registrados oito casos (TI 1,46 (0,73-2,92)), que na Argentina, com cinco casos (TI 0,63 (0,26-1,52)). Nenhum caso foi observado em ambos os grupos controle. Treze casos de herpes zoster foram registrados como graves, determinando uma TI de 1,4 (0,81-2,41) para todas as bDMCDs, 1,29 (0,65-2,58) para os aTNFs e 1,61 (0,67-3,87) para os não aTNFs. É relevante notar que não foram reportados casos de doença de Hansen classificados como graves em nenhum dos dois registros.

#### ***4.1.3 Modificação da incidência de infecções graves ao longo do tempo***

A TI de infecções graves foi maior nos primeiros seis meses de tratamento do que nos subsequentes. Na Tabela 3, são reportados os valores de TI relativos aos grupos de tratamento, além das RTI brutas e corrigidas, para comparar DMCDs biológicas e sintéticas. A redução da TI ao longo do tempo foi mais acentuada para as sDMCDs que para as bDMCDs, enquanto o valor da RTI corrigido entre os dois grupos aumentou de 2,03 [1,05, 3,90] para os primeiros seis meses até 8,26 [4,32, 15,76] no período subsequente do estudo. Quando foram comparados os dois grupos de biológicos, a TI de infecções graves foi bem mais elevada para os não aTNFs nos primeiros seis meses, mas reduziu de forma muito relevante no período seguinte de observação.

Tabela 3 – Taxa de incidência de infecções graves durante os primeiros seis meses e os seguintes para os diferentes grupos de tratamento\*

<b>Grupo de tratamento</b>	<b>Primeiros seis meses</b>	<b>Meses seguintes</b>
Todas bDMCDs	47,91 (38,74-59,26)	26,44 (23,01-30,38)
aTNFs	36,18 (26,73-48,95)	29,83 (25,47-34,94)
Não aTNFs	70,15 (52,02-94,58)	19,04 (14,21-25,49)
Primeira bDMCD	21,94 (13,99-34,4)	19,03 (15,56-23,27)
bDMCD subsequente	72,69 (57,11-92,52)	41,04 (33,87-49,74)
sDMCDs	18,9 (10,47-34,13)	2,86 (1,54-5,31)
RTI: todas bDMCDs vs sDMCDs	2,54 [1,35, 4,75] <sup>1</sup>	9,25 [4,90, 17,46] <sup>3</sup>
cRTI: todas bDMCDs vs sDMCDs	2,03 [1,05, 3,90] <sup>2</sup>	8,26 [4,32, 15,76] <sup>3</sup>
cRTI: aTNFs vs sDMCDs	1,77 [0,88, 3,58] <sup>4</sup>	9,68 [5,04, 18,60] <sup>3</sup>
cRTI: Não aTNFs vs sDMCDs	2,53 [1,23, 5,17] <sup>5</sup>	5,06 [2,44, 10,48] <sup>3</sup>

\* Os valores são expressos como a taxa de incidência por 1.000 p/a (IC 95%). RTI = razão de taxa de incidência, cRTI = razão de taxa de incidência corrigida. <sup>1</sup>p-valor=0,004; <sup>2</sup>p-valor=0,034; <sup>3</sup>p-valor<0,001; <sup>4</sup>p-valor<0,111, <sup>5</sup>p-valor<0,011.

Fonte: O autor.

Foi evidenciada uma tendência de redução da TI de infecções graves ao longo dos anos de acompanhamento nas coortes dos registros. A Tabela 4 mostra a TI anual de 2010 a 2016. A tendência foi a mesma em ambos os registros quando analisamos os dados separadamente e acompanhou a tendência geral dos eventos adversos graves, que reduziram de 57,97 (38,86-86,49) por 1.000 p/a em 2010 para 16,86 (12,81-22,18) por 1.000 p/a em 2016. A duração de doença dos pacientes incluídos foi estável ao longo dos anos (entre 8,1 (DP 8,1) e 8,6 (DP 8,4) anos).

Tabela 4 – Modificações das taxas de incidência de infecções graves ao longo do tempo nos pacientes tratados com bDMCDs\*

<b>Anos de seguimento</b>	<b>Anos de seguimento</b>
2010	26,57 (14,71-47,98)
2011	26,03 (18,09-37,46)
2012	36,59 (28,41-47,12)
2013	35,85 (28,55-45,03)
2014	18,3 (13,62-24,59)
2015	16,18 (12,04-21,75)
2016	7,27 (4,79-11,05)

\*Os valores são expressos como a taxa de incidência por 1.000 p/a (IC 95%).

Fonte: O autor.

#### ***4.1.4 Fatores de risco para infecções graves***

A Tabela 5 (na página seguinte) mostra as características dos pacientes e dos tratamentos relacionados com as infecções graves. Os fatores relacionados com as infecções graves, mesmo após correção pelos fatores confundidores (idade, duração e atividade de doença, uso de metotrexato e/ou corticosteroides), foram a exposição a mais de uma bDMCD, o uso de corticosteroides, o tabagismo e a insuficiência renal. É interessante o fato de que a atividade de doença, medida pelo escore médio de DAS28, teve uma relação inversa com as infecções graves.

Tabela 5 – Fatores de risco associados com as infecções graves (IG) em pacientes tratados com bDMCDs

	Sem IG	Com IG	RR (IC 95%)	p-valor	aRR (IC 95%)	p-valor
Pacientes, N	2400	191	-	-	-	-
Idade no início da primeira bDMCD, anos, média (DP)	52,8 (12,8)	53,2 (12,9)	1,00 (0,99-1,01)	0,681	1,01 (0,99-1,02)	0,096
Mulheres, N (%)	2043 (85)	162 (84,5)	0,98 (0,65-1,47)	0,908	1,04 (0,68-1,59)	0,865
Duração de doença, anos, média (DP)	10 (8,5)	10,7 (8,1)	1,01 (0,99-1,03)	0,300	-	-
Expostos a 1 bDMCD, N (%)	1691 (70)	86 (45)	ref	<b>&lt;0,001</b>	ref	<b>&lt;0,001</b>
Expostos a 2 ou mais bDMCDs, N (%)	709 (30)	105 (55)	2,91 (2,16-3,92)	-	2,98 (2,19-4,05)	-
Uso concomitante de sDMCD, N (%)	2053 (85,5)	164 (85,9)	1,03 (0,67-1,57)	0,903	-	-
Uso concomitante de corticosteroide, N (%)	1370 (57)	143 (75)	2,24 (1,60-3,14)	<b>&lt;0,001</b>	2,14 (1,52-3,03)	<b>&lt;0,001</b>
Escore DAS28 no início do tratamento, média (DP)	5,2 (2,3)	4,8 (1,6)	0,89 (0,82-0,97)	<b>0,009</b>	0,84 (0,76-0,92)	<b>&lt;0,001</b>
Fumante, N (%)	262 (11)	34 (18)	1,75 (1,18-2,58)	<b>0,008</b>	1,58 (1,05-2,38)	<b>0,028</b>
Diabético, N (%)	204 (8,5)	21 (11)	1,34 (0,82-2,13)	0,246	-	-
Neoplasia prévia, N (%)	41 (1,7)	3 (1,8)	0,91 (0,28-2,98)	0,882	-	-
Pneumopatia crônica, N (%)	48 (2)	5 (2,6)	1,31 (0,52-3,34)	0,567	-	-
Insuficiência renal, N (%)	10 (0,4)	3 (1,6)	3,80 (1,04-13,91)	<b>0,03</b>	-	-

RR = risco relativo bruto; aRR = risco relativo corrigido.

Fonte: O autor.

#### ***4.1.5 Infecções graves responsáveis pela suspensão das bDMCDs e de óbitos***

As bDMCDs foram suspensas em 44,7% dos casos após uma média de uso de 2,45 anos (DP 1,91). Os eventos adversos graves foram responsáveis pela interrupção de 25% das bDMCDs, e as infecções graves, pela interrupção de 11,1%. A causa mais frequente de suspensão foi a não efetividade ou a perda desta (44%).

Foram registrados 16 óbitos relacionados com infecções graves. Desses, 15 foram no grupo bDMCDs e somente um no grupo controle, determinando as TI de 1,29 (0,73-2,27) e 0,25 (0,03-1,74), respectivamente, com uma RTI de 5,3 (0,68-40,5).

## **4.2 Discussão**

No presente trabalho, reportamos os dados sobre infecções graves ocorridas em uma ampla coorte de pacientes portadores de AR expostos a bDMCDs na América do Sul. Os dados gerados por pesquisas nessa área geográfica são escassos, e, pela primeira vez, um projeto internacional fornece aos médicos clínicos e às instituições sanitárias informações baseadas na observação de uma ampla coorte com mais de 13.000 paciente/anos. O procedimento que permitiu somar os dados de dois registros nacionais que monitoram a segurança de medicamentos biológicos é baseado em uma robusta metodologia comum (CARMONA et al., 2014). A análise descritiva dos pacientes dos dois registros, brasileiro e argentino, mostrou algumas diferenças que consideramos não relevantes para a finalidade deste trabalho.

### ***4.2.1 Grupos de tratamento***

No grupo das bDMCDs, cerca de 2/3 dos anos de seguimento eram de pacientes em aTNF. Esse fato reflete o tempo de comercialização do agente biológico na América do Sul. Interessante notar que 16% desses pacientes não estavam em uso concomitante de MTX ou LEF no momento da inclusão no registro. O uso de um aTNF em monoterapia não está de acordo com as recomendações nacionais de tratamento da AR em ambos os países (MOTA et al., 2017; SOCIEDAD ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA, 2013). É relevante considerar que, no grupo das sDMCDs, 10% dos pacientes tomavam uma medicação diferente do MTX ou da LEF (hidroxicloroquina, sulfassalazina ou azatioprina). Com base em análises anteriores dos dados do BiobadaBrasil e nas práticas comuns na América do Sul, estimamos que cerca de 1/3 dos pacientes do grupo das sDMCDs tenha sido exposto a uma combinação de MTX e LEF



durante o período de seguimento (dados não publicados), isso, sim, de acordo com as recomendações nacionais de tratamento da AR (MOTA et al., 2017; SOCIEDAD ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA, 2013).

#### **4.2.2 Incidência de infecções graves**

De acordo com os dados do nosso estudo, as infecções graves continuam sendo um problema relevante nos pacientes com AR expostos às bDMCDs. A TI global no grupo (30,54 por 1.000 p/a) foi similar para aTNFs e não aTNFs e semelhante àquela encontrada em outros registros, incluindo o BiobadaSER, que utiliza a mesma metodologia (31 (28-34) por 1.000 p/a) (RAMIRO et al., 2017; COBO-IBÁÑEZ et al., 2014). A RTI bruta vs as sDMCDs foi de quase 6. Mesmo o valor corrigido de 5,179 foi mais elevado do que o reportado pela maioria dos estudos observacionais publicados nos últimos 10 anos (a maioria dos quais encontrou valores abaixo de 2, entre 0,9 e 1,8) (RAMIRO et al., 2017). Por outro lado, em alguns países, a RTI é claramente mais elevada, chegando a 2,4 (1,1-5,1) no Japão, 2,7 (1,1-6,3) na Colômbia e 6,9 (3,1-15,4) na Grécia, indicando a existência de diferenças regionais (KOMANO et al., 2011; LAMPROPOULOS et al., 2015; MIRANDA et al., 2014). Interessante que os dois estudos mais recentes incluíram bDMCDs não aTNF. Essas diferenças podem estar relacionadas com características dos pacientes, como as comorbidades, a frequência de uso e a dose dos corticosteroides ou as peculiaridades de seleção do grupo controle.

No nosso grupo paralelo em sDMCDs, a TI global de infecções graves foi de 5,15 por 1.000 p/a, mas, durante os primeiros seis meses, foi bem mais elevada, alcançando 18,9. Nesse grupo de pacientes, Listing et al. (2005) reportaram uma TI de 23, enquanto Dixon et al. (2006) de 41,4 por 1.000 p/a. Interessante notar que, no nosso estudo, a TI no grupo das sDMCDs teve uma clara tendência a uma redução com o tempo de exposição, enquanto, ao contrário, no registro inglês, observou-se um aumento da TI ao longo do tempo. No nosso grupo em droga sintética, esse achado pode ser devido ao fato de que permanecem nesse tratamento pacientes com doença bem controlada e baixas doses de corticoides (DIXON et al., 2007).

Na América do Sul, a tuberculose continua sendo uma doença endêmica, com uma incidência de 41 (35-47)/100.000 no Brasil e 25 (22-29)/100.000 na Argentina (WHO, 2016b). É, portanto, esperado que a TI de tuberculose global no grupo bDMCDs seja maior no Brasil (1,46/1.000 p/a) que na Argentina (0,63/1.000 p/a), e que a TI global do nosso estudo, de 1,4/1.000 p/a, refletisse o risco epidemiológico dos nossos países (AI et al., 2015). Não registramos casos no grupo controle. Devemos considerar que, em um artigo publicado com

dados do BiobadaBrasil até 2013, a TI da tuberculose em AR foi de 2,87/1.000 p/a nos pacientes expostos a aTNFs, e um único evento ocorreu no grupo controle. Esse paciente controle não foi incluído na presente análise, porque o quadro dele não foi classificado como grave (YONEKURA et al., 2017). Da mesma forma, no grupo controle do BiobadaSAR, foram identificados dois casos de tuberculose que, mais uma vez, não foram classificados como graves e ambos se resolveram com o tratamento (dados não publicados). Em um estudo brasileiro conduzido em um único centro, a incidência de tuberculose ativa em pacientes com AR em tratamento com aTNFs foi inferior à encontrada no presente estudo (0,37/1.000 p/a). Isso sugere que, nos países de grandes dimensões geográficas e com endemia de tuberculose, devem ser consideradas possíveis diferenças regionais (GOMES et al., 2015).

Uma outra doença por microbactérias que ainda é endêmica na América do Sul é a doença de Hansen (WHO, 2016a). Relatos de casos sugeriram a possível relação entre a doença de Hansen e a exposição aos aTNFs (FREITAS et al., 2010; TITTON et al., 2011). É importante mencionar o fato de que, em ambos os registros do nosso estudo, não foram detectados casos classificados como graves. De acordo com a literatura, o risco absoluto de um episódio de herpes zoster em pacientes tratados com aTNF é 11,9/1.000 p/a, e 4,9 – 20,9% de tais episódios são classificados como graves (CHE et al., 2014). Na nossa casuística, encontramos uma TI bruta de eventos graves de 1,29/1.000 p/a, similar ao valor reportado em outros estudos (FREITAS et al., 2010). A TI foi maior no grupo não aTNF (1,61) (CURTIS et al., 2016).

#### ***4.2.3 Infecções graves ao longo do tempo***

A TI de infecções graves foi maior nos primeiros seis meses em todos os grupos de tratamento. Esse dado confirma as observações de outros registros nos pacientes expostos a aTNFs (CURTIS et al., 2016; DIXON et al., 2007; GALLOWAY et al., 2011; PEREZ-SOLA et al., 2011). Durante esse primeiro período de exposição, a RTI corrigida para todas as bDMCDs vs as sDMCDs foi de 2,03, similar (GALLOWAY et al., 2011) ou inferior àquela observada em outras coortes (CURTIS et al., 2007; DIXON et al., 2007). Nos meses subsequentes de observação, houve uma redução geral da TI de infecções graves, especialmente no grupo sDMCDs, de forma que a RTI subiu para 8,26 após os primeiros seis meses.

A TI do grupo dos não aTNFs teve uma redução substancial de 70,15 para 19,04 por 1.000 p/a. Isso poderia refletir o padrão prescritivo desses biológicos na prática clínica atual, os quais, na maioria dos casos, são utilizados na falha de um ou mais biológicos aTNF, e sem período de intervalo entre os tratamentos. Isso pode ser indiretamente confirmado pelo fato de

que a TI de infecções graves é maior para as bDMCDs subsequentes do que para as utilizadas como primeiro biológico. A principal explicação para a redução da TI de infecções graves ao longo do tempo de tratamento poderia estar relacionada com o fato de que os pacientes mais suscetíveis têm mais probabilidade de apresentar o evento grave nos primeiros seis meses (STRANGFELD et al., 2011). Nossos dados não permitem investigar se a redução do uso de corticosteroides ou a melhora funcional poderiam ser fatores implicados nessa redução. Não consideramos, como explicação possível, a subnotificação após os meses iniciais de tratamento. A estratégia de acompanhamento dos pacientes permanece a mesma ao longo do tempo, e o fato de considerar somente os eventos infecciosos classificados como graves reduz a possibilidade de não notificação. Os dados apresentados constituem uma informação que pode orientar a forma mais adequada de definir melhores estratégias de monitoramento.

Nos nossos registros, de 2010 a 2016, tivemos uma clara redução da TI anual de infecções graves no grupo das bDMCDs, seguindo a redução geral dos eventos adversos graves. No registro sueco, Artis, o risco relativo de hospitalização por infecção grave dos pacientes expostos ao primeiro aTNF reduziu de 1,43, no primeiro ano, para 1,15, no segundo, e 0,82, nos anos seguintes (ASKLING et al., 2007). No registro japonês de pacientes com AR, a RTI bruta para infecções graves em aTNF foi de 0,5, comparando-se os pacientes de 2008 com os de 2005 (aHR, 0,43 (0,20-0,93)) (SAKAI et al., 2014). Em 2018, a revisão do banco de dados de quatro registros confirmou uma tendência para redução do risco de infecções graves ao longo do tempo de acompanhamento (ASKLING; DIXON, 2008). As possíveis explicações para esse fenômeno são várias. Uma considera a seleção dos pacientes, incluindo a redução dos pacientes suscetíveis (ASKLING; DIXON, 2008); outra pode ser a maior competência dos médicos em identificar e tratar infecções nesses pacientes, reconhecendo melhor o perfil de risco individual; e também pode-se considerar fatores relacionados com o próprio estudo de registro, incluindo a redução de inclusão de pacientes ao longo do tempo, sendo, assim, maior a porcentagem dos indivíduos em acompanhamento com doença e tratamento estáveis e, portanto, menor o risco de eventos adversos graves. Além disso, considerando que tratamos a AR mais precocemente, a duração de doença menor dos pacientes incluídos ao longo dos anos poderia ser também um fator. No nosso estudo, porém, o tempo de duração da doença no momento da inclusão no registro manteve-se estável entre 2010 e 2016.

#### ***4.2.4 Fatores de risco associados com as infecções graves***

Entre os fatores associados com as infecções graves, a exposição a mais de uma bDMCD

teve o risco relativo mais elevado, sendo próximo de 3 ( $p < 0,001$ ), seguida pelo uso de corticosteroides no momento da inclusão (2,14,  $p < 0,001$ ) e pelo tabagismo (1,58,  $p = 0,028$ ). Dados do registro holandês, Dream, confirmaram que o uso de corticosteroides no início do período de observação constitui um fator de risco para infecções graves existentes após cinco anos de seguimento (VAN DARTEL et al., 2012). O mesmo trabalho apontou que parâmetros de atividade de doença, como a escala analógica de dor e a contagem de 28 articulações, foram associados com o risco de infecções, enquanto, no nosso banco de dados, o índice de atividade DAS28 apresentou associação inversa com tal risco (RR corrigido 0,84,  $p < 0,001$ ) (VAN DARTEL et al., 2012). As análises feitas com base no Real encontraram dados similares (KOMANO et al., 2011). É importante lembrar que a AR e corticosteroides há tempos foram identificados como fatores de risco independentes para infecções graves (DORAN et al., 2002) e que foram também associados com um tempo menor de sobrevida do tratamento com o primeiro aTNF (FAFÁ et al., 2015).

#### ***4.2.5 Infecções graves, suspensão de bDMCD e eventos fatais***

Uma infecção grave foi causa de 11% das suspensões de uma bDMCD e de um desfecho fatal em cinco vezes mais casos nos pacientes expostos a uma bDMCD do que a uma sDMCD. Esses resultados são diferentes dos encontrados pelo registro alemão, Rabbit, de acordo com o qual os pacientes em bDMCD tinham uma probabilidade menor de desenvolver uma sepse ou de ter um desfecho fatal do que os em sDMCD (RR, 0,56) (RICHTER et al., 2016). Em um estudo de população conduzido no estado de São Paulo, no Brasil, quando a AR foi considerada a causa de morte, as infecções foram reportadas como o evento fatal mais frequente (PINHEIRO et al., 2015).

#### ***4.2.6 Pontos fortes e limitações***

Nosso estudo tem alguns pontos fortes relevantes. Os dados foram derivados de dois amplos registros multinacionais que utilizaram a mesma metodologia de armazenamento e controle de qualidade das informações. Um processo constante de monitoramento, que incluiu avaliações *in situ* nos centros de pesquisa, garantiu a qualidade dos dados. Esse procedimento reduziu a possibilidade de subnotificação dos eventos adversos graves. Além disso, o grupo controle foi interno e paralelo, acompanhado como o grupo de estudo das bDMCDs.

Entendemos que as maiores limitações do nosso estudo foram aquelas comuns aos

registros não compulsórios. Em específico, o risco maior foi a subnotificação, que não pode ser totalmente descartada, apesar de todos os esforços para evitá-la.

Outra limitação foi relativa às escassas informações que tivemos sobre as medicações associadas às bDMCDs. Por exemplo, sobre os corticosteroides e as sDMCDs, sabíamos somente se estavam sendo tomados no momento da inclusão do paciente no registro. Faltaram dados sobre dosagens e aderência ao longo do tempo, elementos que permitiriam investigar sua possível relação com as TI observadas de infecções graves. Essas limitações quanto às informações disponíveis foram consequência de uma escolha consciente. Aderimos à filosofia do BiobadaSER de manter o projeto simples para torná-lo viável. O motivo principal foi relacionado com o objetivo do projeto, que era envolver o maior número possível de investigadores, que, nos nossos países de dimensões continentais, frequentemente podem contar com recursos muito limitados. Em um futuro próximo, sempre seguindo as evoluções do registro BiobadaSER, migraremos para uma nova plataforma, que prevê a inclusão de um maior número de dados que devem ser obrigatoriamente registrados no acompanhamento.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os medicamentos imunobiológicos com alvo definido e relevante no processo fisiopatológico da AR mudaram radicalmente a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes. Os estudos randomizados e controlados definiram o perfil de eficácia dessas drogas e a prática clínica confirmou a capacidade modificadora do curso da doença de todas elas.

Por serem drogas que inibem mecanismos específicos da resposta imune, desde a comercialização, há cerca de 20 anos, existe uma preocupação quanto ao perfil de segurança. Os estudos longitudinais demonstraram que os dados de segurança dos ensaios pivotais são insuficientes para definir o real risco de eventos adversos, assim como a natureza deles, especialmente dos mais raros. Na prática clínica, as condições do paciente, suas comorbidades, a forma de acompanhamento e o tempo de tratamento são totalmente diferentes, tornando necessários estudos de coortes de pacientes expostos aos biológicos e com seguimento longitudinal. Considerando que os eventos adversos mais frequentes e temidos nesses casos são os infecciosos, é importante que cada país tenha um banco de dados que monitore a segurança dos pacientes em suas próprias condições socioeconômicas, de organização do sistema de saúde, ambientais e de endemia de patologias infecciosas.

O presente estudo mostra, pela primeira vez, que, na América do Sul, o perfil de segurança dos biológicos é em grande parte similar ao encontrado nos países da Europa e da América do Norte. A triagem pré-tratamento e o acompanhamento proporcionados a esses pacientes são elementos determinantes dessa segurança, especialmente quando consideramos infecções oportunistas ainda endêmicas na América do Sul, como a tuberculose. Mesmo assim, as infecções graves continuam sendo uma preocupação relevante nesses pacientes, constituindo as mais frequentes entre os eventos adversos graves, especialmente nos primeiros seis meses de tratamento.

A boa notícia que nossos dados trazem é que a incidência de infecções graves teve uma redução significativa entre 2010 e 2016, refletindo um melhor critério de seleção dos pacientes expostos e uma maior expertise no acompanhamento desses pacientes.

Apesar desses dados confortantes, o monitoramento deve continuar atento, até pela comercialização constante de novas moléculas com efeito imunomodulador e imunossupressor, que necessitam de dados de segurança nas condições de uso clínico prático. Somente assim garantiremos que os avanços no tratamento da AR contem com drogas que, além de eficazes, sejam seguras, proporcionando uma real melhor qualidade de

vida para os portadores dessa doença.

## REFERÊNCIAS

- AI, J. W. et al. The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist: a meta-analysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *The Journal of Rheumatology*, Toronto, v. 42, n. 12, p. 2229-2237, dez. 2015. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150057>
- ALETAHA, D. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 62, n. 9, p. 2569-2581, set. 2010. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- ARNETT, F. C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 31, n. 3, 315-324, mar. 1988. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>
- ASKLING, J.; DIXON, W. The safety of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 138-144, mar. 2008. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282f4b392>
- ASKLING, J. et al. Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 66, n. 10, p. 1339-1344, out. 2007. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062760>
- ATZENI, F. et al. Pain in systemic inflammatory rheumatic diseases. Best Practice and Research. *Clinical Rheumatology*, Baltimore, v. 29, n. 1, p. 42-52, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.016>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 4 jan. 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/04/Portaria-Conjunta-15-PCDT-da-AR-11-12-2017.pdf>>. Acesso em: 01 mai. 2018.
- BRASINGTON JR., R. D. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: HOCHBERG, M. C. et al. (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 704-711. ISBN: 9780323091381
- BREEDVELD, F. C. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 63, n. 2, p. 149-155, 2004. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.013961>
- BREEDVELD, F. C. et al. The PREMIER Study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 54, n. 1, p. 26-37, dez. 2006. <https://doi.org/10.1002/art.21519>
- CARMONA, L. et al. BIOBADASER, BIOBADAMERICA and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clinical and Experimental Rheumatology*, Pisa, v. 32, n. 5, p. S163-S167, set./out. 2014. Suplemento 85. PMID: [25365109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365109/) [PubMed]



CHE, H. et al. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, Boston, v. 81, n. 3, p. 215-221, maio 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.07.009>

CHOY, E. H. T-cell costimulation and other directed therapies. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 468- 471. ISBN: 9780323091381

COBO-IBÁÑEZ, T. et al. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatology International*, Berlin, v. 34, n. 7, p. 953-961, jul. 2014. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-2945-y>

CRITÉRIO de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 481-486, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000500001>

CURTIS, J. R. et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected european and US Rheumatoid Arthritis registries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 40, n. 1, p. 2-14, ago. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.03.003>

CURTIS, J. R. et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 75, n. 10, p. 1843-1847, out. 2016. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209131>

CURTIS, J. R. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 56, n. 4, p. 1125-1133, abr. 2007. <https://doi.org/10.1002/art.22504>

DIXON, W. G. et al. EULAR points to consider when establishing, analyzing and reporting safety data of biologics registries in rheumatology. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 69, n. 9, p. 1569-1602, set. 2010. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.125526>

DIXON, W. G. et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 54, n. 8, p. 2368-2376, ago. 2006. <https://doi.org/10.1002/art.21978>

DIXON, W. G. et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor – therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 56, n. 9, p. 2896-2904, set. 2007. <https://doi.org/10.1002/art.22808>

DORAN, M. F. et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 46, n. 9, p. 2294-2300, set. 2002. <https://doi.org/10.1002/art.10529>

FAFÁ, B. P. et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clinical Rheumatology*, Baltimore, v. 34, n. 5, p. 921-927, maio. 2015. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2929-7>

FREITAS, D. S. et al. Hanseníase virchowiana associada ao uso de inibidor do fator de necrose tumoral  $\alpha$ : relato de caso. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 50, n. 3,

p. 333-339, maio/jun. 2010. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000300013>

FURST, D. E. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *British Journal of Rheumatology*, London, v. 36, n. 11, p. 1196-1204, nov. 1997. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.11.1196>

FURST, D. E. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (May 2002). *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 61, p. ii2-ii7, 2002. Suplemento II. [https://doi.org/10.1136/ard.61.suppl\\_2.ii2](https://doi.org/10.1136/ard.61.suppl_2.ii2)

FURST, D. E. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 70, p. i2-i36, mar. 2011. Suplemento 1. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203348>

GALLOWAY, J. B. et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risk in the elderly. *Rheumatology*, Philadelphia, v. 50, n. 1, p. 124-131, jan. 2011. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq242>

GERALDINO-PARDILLA, L.; BATHON, J. M. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 802-808. ISBN: 9780323091381

GOMES, C. M. F. et al. Incidence of active mycobacterial infections in Brazilian patients with chronic inflammatory arthritis and negative evaluation for latent tuberculosis infection at baseline - a longitudinal analysis after using TNF $\alpha$  blockers. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 110, n. 7, p. 921-928, nov. 2015. <https://doi.org/10.1590/0074-02760150235>

GÓMEZ-REINO, J. J. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 48, n. 8, p. 2122-2127, ago. 2003. <https://doi.org/10.1002/art.11137>

GRAVALLESE, E. M.; MONACH, P. A. Synovitis and tissue destruction. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 768-784. ISBN: 9780323091381

GREENBERG, J. D. et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 69, n. 2, p. 380-386, fev. 2010. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.089276>

HALLOWELL, R. W.; HORTON, M. R. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced. *Drugs*, Cham, v. 74, n. 4, p. 443-450, mar. 2014. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0190-z>

HARAOUI, B. L. Leflunomide. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 451-458. ISBN: 9780323091381

JOHNSEN, A. K.; WEINBLATT, M. E. Methotrexate. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 443-458. ISBN: 9780323091381

KAVANAUGH, A.; WELLS, A. F. Benefits and risk of low-dose glucocorticoid treatment in the patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, Philadelphia, v. 53, n. 10, p. 1742-1751, out. 2014. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu135>

KEYSTONE, E. C. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 58, n. 11, p. 3319-3329, out. 2008. <https://doi.org/10.1002/art.23964>

KEYSTONE, E. C. et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor- $\alpha$  given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 68, n. 1, p. 789- 796, jan. 2011. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.099010>

KEYSTONE, E.; OMAIR, M. A. Interleukin-6 inhibition. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 485-491. ISBN: 9780323091381

KLARESKOG, L. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid: double-blind randomized controlled trial. *Lancet*, Amsterdam, v. 363, n. 9410, p. 675-681, fev. 2004. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15640-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15640-7)

KOMANO, Y. et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: A Report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for longterm safety. *The Journal of Rheumatology*, Toronto, v. 38, n. 7, p. 1258-1264, jul. 2011. <https://doi.org/10.3899/jrheum.101009>

KREMER, J. M. The CORRONA database. *Clinical and Experimental Rheumatology*, Pisa, v. 23, n. 5, p. S172-S177, set./out. 2005. Suplemento 39. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.043497>

LAMPROPOULOS, C. E. et al. Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, Pisa, v. 33, n. 2, p. 216-224, mar./abr. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664400>

LIAO, K. P.; KARLSON, E. W. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: HOCHBERG, M. C. et al. (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 691-695. ISBN: 9780323091381

LISTING, J. et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 52, n.11, p. 3403-3412, nov. 2005. <https://doi.org/10.1002/art.21386>

MARQUES NETO, J. F. et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 33, n. 5, p. 169-173, set./out. 1993. 169296 [Identificador único]

MIRANDA, J. V. et al. Infections in rheumatoid arthritis patients: biological therapy versus

disease modifying anti-rheumatic drugs: one year follow-up. *Revista Colombiana de Reumatología*, Bogotá, v. 21, p. 27-34, 2014. [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(14\)70144-6](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(14)70144-6)

MOTA, L. M. H. et al. Características laboratoriais de um grupo de pacientes com artrite reumatoide inicial. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 375-388, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400004>

MOTA, L. M. H. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 135-174, mar./abr. 2012. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042012000200002>

MOTA, L. M. H. et al. 2017 Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of Rheumatoid Arthritis. *Advances in Rheumatology*, London, v. 58, n. 2, 2018. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0005-0>

MOUSERDE, G. et al. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies and/or rheumatoid factor status and clinical presentation in early arthritis: results from the ESPOIR cohort. *The Journal of Rheumatology*, Toronto, v. 41, n. 8, p. 1614-1622, ago. 2014. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130884>

NELL-DUXNEUNER, K. et al. Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: a follow-up study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 69, p. 169-174, 2010. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.100677>

NISHIMURA, K. et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia v. 146, p. 797-808, 2007. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008>

PATRONO, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 415-422. ISBN: 9780323091381

PEASE, C. et al. Comparison of anti-TNF treatment initiation in rheumatoid arthritis databases demonstrates wide country variability in patient parameters at initiation of anti-TNF therapy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, New York, v. 41, n.1, p. 81-89, ago. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.09.004>

PÉREZ-SOLA, M. J. et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Medicina Clínica*, Morelia, v. 137, n. 12, p. 533-540, nov. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.11.032>

PINHEIRO, F. A. et al. A study of multiple causes of death in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, Toronto, v. 42, n. 12, p. 2221-2228, dez. 2015. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150166>

RAMIRO, S. et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 76, n. 6, p. 1101-1136, jun. 2017. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708>

RICHTER, A. et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or

mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 75, n. 9, p. 1667-1673, nov. 2016. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207838>

SAAG, K. G.; BUTTGEREIT, F. Systemic glucocorticoids in rheumatology. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 423-433. ISBN: 9780323091381

SAKAI, R. et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Research and Therapy*, London, v. 17, n. 74, p. 1-10, mar. 2015. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0583-8>

SAKAI, R. et al. The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. *Rheumatology International*, Berlin, v. 34, n. 12, p. 1729-1736, dez. 2014. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3045-8>

SINGH, J. A. et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*, Hoboken, p. 1-25, 2015. Artigo especial. <https://doi:10.1002/acr.22783>

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 73, p. 492-509, 2014. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>

SMOLEN J. S. et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews*, London, n. 18001, 8 fev. 2018. Disponível em: <<https://doaj.org/>>. Acesso em: 14 ago. 2018.

SOCIEDAD ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA. *Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea*. 2013. Disponível em: <[http://www.reumatologia.org.ar/docs/guias\\_sar\\_2013.pdf](http://www.reumatologia.org.ar/docs/guias_sar_2013.pdf)>. Acesso em: 2 jun. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. *Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas: protocolo*. São Paulo: SBR, 2008. <https://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil>

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA. Disponível em: <<https://biobadaser.ser.es/404.htm?aspxerrorpath=/%20biobadamerica/Brasil/cgi-bin/upload/documentacion.aspx>>. Acesso em: 1 ago. 2016.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA. Registro brasileiro de eventos adversos em terapia biológica nas doenças reumáticas (BiobadaBrasil). *Biobadamérica*, 2 fev. 2009. Disponível em: <<https://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil/index.html>>. Acesso em: 20 ago. 2018.

STRANGFELD, A. et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 70, n. 11, p. 1914-

1920, jul. 2011. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151043>

TAYLOR, P. C. Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 492-510. ISBN: 9780323091381

THOMAS, S. S.; CLEMENTS, P. J.; FURST, D. E. Cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 459-467. ISBN: 9780323091381

TITTON, D. C. et al. Registro brasileiro de biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobaBrasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 51, n. 2, p. 145-160, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042011000200005>

VAN DARTEL, S. A. A. et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology*, v. 52, n. 6, p. 1052-1057, 2012. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes413>

VITAL, E. M.; DASS, S.; EMERY, P. B-cell depletion. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 472-478. ISBN: 9780323091381

VOLLENHOVEN, R. F. Kinase inhibition: a new therapeutic principle in rheumatology. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 511-517. ISBN: 9780323091381

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion*. Geneva, n. 35, 2016a, p. 405-420. <http://www.who.int/wer>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Global Tuberculosis Report, 2016*. Geneva, 2016b. ISBN 978 92 4 156539 4

YONEKURA, C. L. et al. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas – BIOBADABRASIL). *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 57, p. 477-483, jul. 2017. Suplemento 2. <https://doi:10.1016/j.rbre.2017.05.005>

ZINK, A. et al. European biological registers: methodology, selected results and perspectives. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 68, n. 8, p. 1240-1246, ago. 2009. <https://doi:10.1136/ard.2008.091926>

ZINK, A. Evaluation of the RABBIT risk score for serious infections. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, v. 73, n. 9, p. 1673-1676, set. 2014. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203341>



**APÊNDICE – Comitê de ética e termo de consentimento livre e esclarecido**



Curitiba, 10 de setembro de 2008.

Ilmo Sr  
**Dr. David Cezar Titton**  
Neste

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “REGISTRO BRASILEIRO DE MONITORIZAÇÃO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EM DOENÇAS REUMÁTICAS”, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 26 de agosto de 2008. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

Informamos que o presente estudo pode ser aprovado localmente, não havendo necessidade de ser avaliado pela CONEP, por tratar-se de um registro brasileira de monitorização, estudo Nacional. Não há intervenção terapêutica ou coleta de material microbiológico.

**CAAE:** 0201.1.208.000-08

**Registro CEP:** 1741.158/2008-08

**Patrocinador:** Sociedade Brasileira de Reumatologia

**Protocolo BiobadaBrasil, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**  
versão 1.0 de agosto de 2008.

**Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.**

**Data para entrega do primeiro relatório: 10 de março de 2009.**

Atenciosamente,

**Renato Tambara Filho**

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR



## **BIOBADABRASIL**

**Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

*Protocolo aprovado pelo Comitê de Ética de Investigação Clínica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia na data \_\_\_\_\_, ata número \_\_\_\_\_.*

**Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia**

**Promotor do registro: SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA**

O Senhor (A Senhora) está sendo convidado(a) para participar de um projeto de pesquisa do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Neste projeto, junto com outros centros de reumatologia no Brasil, vamos cadastrar, criando um registro, todos os pacientes em uso de medicamentos chamados de biológicos. Por favor, comprove que entende todos os pontos deste documento e confirme com o médico que lhe propôs participar deste registro toda a informação que precise.

#### **Qual é o objetivo deste registro – BiobadaBrasil?**

O objetivo deste registro é conhecer melhor os medicamentos de recente comercialização que se utilizam para tratar doenças reumáticas (os chamados biológicos). Vamos investigar quais são as causas que levam à suspensão do tratamento. Às vezes, os pacientes não toleram, outras vezes estes medicamentos produzem alterações na análise do sangue, sobretudo quando o medicamento é administrado durante períodos prolongados de tempo.

#### **Por que você foi eleito?**

Pede-se para você participar porque o centro em que você recebe tratamento foi selecionado. Os pacientes com doenças que precisem receber estes tratamentos podem e deveriam ser incluídos neste registro.

#### **Tenho que participar do registro?**

Sua participação neste registro é muito importante, mas também voluntária. Você pode se negar a participar ou retirar-se em qualquer momento sem que isso repercuta em sua relação médico-paciente.

#### **Participar do registro influirá no tratamento que recebo?**

Não. Participe ou não, você receberá exatamente o mesmo tratamento.

#### **Em que consiste minha participação? Que benefícios e que riscos tenho ao participar deste registro?**

A única diferença com respeito aos pacientes que, estando em sua mesma situação, não participam do BiobadaBrasil, é que você receberá uma chamada telefônica da Sociedade Brasileira de Reumatologia uma vez ao ano, muito rápida, unicamente para que nos informe de seu estado geral de saúde no último ano, independentemente de que siga ou não com os tratamentos. Para isso, necessitamos que nos informe seus telefones de contato.

Este estudo, a princípio, não tem fixado prazo de término.

### **Confidencialidade**

Em todo momento, a informação que se recorra neste registro se manterá anônima para as pessoas que realizem as análises dos dados ou que escrevam relatórios ou artigos científicos.

Alguns dados do seu prontuário serão introduzidos pelo seu médico em uma base de dados de propriedade da Sociedade Brasileira de Reumatologia, que será o órgão que analisará os dados.

Monitores da Sociedade Brasileira de Reumatologia terão acesso aos dados para comprovar se a informação que foi introduzida na base de dados é fidedigna e se corresponde aos dados de sua história clínica.

Seus dados pessoais serão utilizados unicamente para conhecer cada ano seu estado de saúde. Em nenhum caso os cederemos a terceiros. Você terá direito ao acesso, retificação e cancelamento de seus dados em qualquer momento, para isto seguiremos as recomendações com respeito à confidencialidade da Comissão Nacional de Saúde – Resolução 196/96 (Resolução 196/96 de proteção de dados).

### **Financiamento do registro**

A manutenção de um registro destas características é muito cara, por isso a Sociedade Brasileira de Reumatologia tem solicitado ajuda financeira à indústria farmacêutica. Nenhum dos laboratórios tem acesso aos dados pessoais dos pacientes seguidos pelo registro, nem sequer aos dados não analisados, somente aos relatos que a Sociedade Brasileira de Reumatologia realiza periodicamente – a que todo o mundo tem acesso na página *web* do projeto ([www.reumatologia.com.br](http://www.reumatologia.com.br)).

### **Pessoas de contato**

Por favor, não deixe de perguntar ao seu médico do estudo sobre qualquer dúvida que tenha, ou, se deseja ter maior informação, ligue para o Dr. Roberto Ranza, no telefone (34) 3218-2246.

Também pode entrar em contato, em qualquer momento, com a Sociedade Brasileira de Reumatologia no telefone (11) 3289-7165, para conhecer qualquer dado sobre o BiobadaBrasil.

**Por favor, se está de acordo em participar e não tem mais dúvidas sobre os procedimentos deste estudo, assine o consentimento que aparece nas páginas seguintes.**

**CÓPIA DO CENTRO DE PESQUISA**

**BIOBADABRASIL**

**Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

*Protocolo aprovado pelo Comitê de Ética de Investigação Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná na data \_\_\_\_\_, ata número \_\_\_\_\_.*

**CÓDIGO DO PACIENTE:** \_\_\_\_\_

Eu (nome e sobrenome), \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ li e compreendi a informação que me foi dado para participar deste registro.

Aceito que se utilizem meus dados pessoais para participar deste registro.

Comprometo-me a receber uma chamada telefônica anual, na qual me perguntarão sobre meu estado de saúde.

Meus telefones de contato são \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_.

Compreendo que minha participação é voluntária e que posso retirar-me do estudo:

- quando queira;
- sem ter que dar explicações;
- sem que isto repercuta em meus cuidados médicos.

**Por isto, presto livremente meu consentimento para participar deste estudo**

Em \_\_\_\_\_, no dia \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do paciente ou responsável

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do médico

**CÓPIA DO PACIENTE****BIOBADABRASIL****Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

*Protocolo aprovado pelo Comitê de Ética de Investigação Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná na data \_\_\_\_\_, ata número \_\_\_\_\_.*

**CÓDIGO DO PACIENTE:** \_\_\_\_\_

Eu (nome e sobrenome), \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ li e compreendi a informação que me foi dado para participar deste registro.

Aceito que se utilizem meus dados pessoais para participar deste registro.

Comprometo-me a receber uma chamada telefônica anual, na qual me perguntarão sobre meu estado de saúde.

Meus telefones de contato são \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_.

Compreendo que minha participação é voluntária e que posso retirar-me do estudo:

- quando queira;
- sem ter que dar explicações;
- sem que isto repercuta em meus cuidados médicos.

**Por isto, presto livremente meu consentimento para participar deste estudo**

Em \_\_\_\_\_, no dia \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do médico

**CÓPIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA**

**BIOBADABRASIL**

**Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

*Protocolo aprovado pelo Comitê de Ética de Investigação Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná na data \_\_\_\_\_, ata número \_\_\_\_\_.*

**CÓDIGO DO PACIENTE:** \_\_\_\_\_

Eu (nome e sobrenome), \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ li e compreendi a informação que me foi dado para participar deste registro.

Aceito que se utilizem meus dados pessoais para participar deste registro.

Comprometo-me a receber uma chamada telefônica anual, na qual me perguntarão sobre meu estado de saúde.

Meus telefones de contato são \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_.

Compreendo que minha participação é voluntária e que posso retirar-me do estudo:

- quando queira;
- sem ter que dar explicações;
- sem que isto repercuta em meus cuidados médicos.

**Por isto, presto livremente meu consentimento para participar deste estudo**

Em \_\_\_\_\_, no dia \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do paciente ou responsável

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do médico